

УДК 615.91: 612.81: 612.82

**СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О МЕХАНИЗМАХ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СВИНЦА НА
ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Сутункова М.П.^{1,2}, Никогосян К.М.¹, Рябова Ю.В.^{1,3}, Кескевич А.А.¹, Минигалиева И.А.^{1,3},
Бутакова И.В.¹, Шеломенцев И.Г.¹, Шаихова Д.Р.¹

¹ ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья
рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора
Екатеринбург, Россия

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

³ ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»
Екатеринбург, Россия

Введение. Многочисленные эпидемиологические и токсикологические исследования свидетельствуют об однозначном негативном влиянии свинца на центральную нервную систему (ЦНС) и, в частности, функции и структуры головного мозга. При этом до сих пор нет единого понимания механизмов реализации этих эффектов на молекулярном и клеточном уровнях.

Цель исследования: поиск, обобщение и систематизация материалов, посвященных механизмам вредного действия свинца на нервную систему на молекулярном и клеточном уровнях.

Материалы и методы. Поиск публикаций проводился по базам данных PubMed, Scopus и РИНЦ, а также российской научной электронной библиотеке CyberLeninka. Отбор статей осуществлялся по принципу наличия в них сведений о негативном влиянии на митохондриальный аппарат загрязнителей различной химической и физической природы. Было обнаружено более 550 статей, в результате из них отобрано 44 полнотекстовых публикаций.

Результаты. Большинство описанных механизмов патогенеза свинцовой интоксикации имеет выраженную дозозависимость эффекта как *in vivo*, так и *in vitro*. Нейротоксическое действие свинца реализуется при любом пути поступления за счет нескольких механизмов: изменение актиоксидантного статуса, замещение ионов двухвалентных элементов по механизму ионной мимикрии, изменение структуры и функций внутриклеточных органелл, в первую очередь митохондрий и эндоплазматического ретикулума, индукция аутофагии, воздействие на рецепторный аппарат клетки, изменение синаптической пластичности, воздействие на генетический аппарат клетки.

Заключение. Понимание механизмов нейротоксичности свинца позволяет определить «критические точки» для разработки методов ранней диагностики свинцоиндуцированной патологии нервной системы и лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: свинец, нейротоксичность, центральная нервная система, механизм, клетка, эндоплазматический ретикулум, митохондрия, экспрессия.

Для цитирования: Сутункова М.П., Никогосян К.М., Рябова Ю.В., Кескевич А.А., Минигалиева И.А., Бутакова И.В., Шеломенцев И.Г., Шаихова Д.Р. Современное представление о механизмах токсического действия свинца на центральную нервную систему (обзор литературы). Медицина труда и экология человека. 2023; 4:196-215.

Для корреспонденции: Никогосян Карен Мерсопович, младший научный сотрудник отдела токсикологии и биопрофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, nikogosyan.k.m@mail.ru.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2023-104115>

CURRENT UNDERSTANDING OF THE MECHANISMS OF LEAD TOXIC EFFECTS ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM (LITERATURE REVIEW)

Sutunkova M.P.^{1,2}, Nikogosyan K.M.¹, Ryabova Yu.V.^{1,3}, Keskevich A.A.¹, Minigalieva I.A.^{1,3}, Butakova I.V.¹, Shelomentsev I.G.¹, Shaikhova D.R.¹

¹Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection among Industrial Workers, Yekaterinburg, Russia

²Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

³Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia

Introduction. *Epidemiological and toxicological studies indicate a clear negative effect of lead on the central nervous system, and, in particular, the functions and structures of the brain. However, there is still no common understanding of the mechanisms by which these effects are realized at the molecular and cellular levels.*

Purpose of the study: *search, generalization and systematization of materials devoted to the mechanisms of the harmful effects of lead on the nervous system at the molecular and cellular levels.*

Materials and methods. *The search for publications was carried out using the PubMed, Scopus and RSCI databases, as well as the Russian scientific electronic library CyberLeninka. The selection of articles was carried out on the basis of the presence of information in them about the negative impact of pollutants of various chemical and physical nature on the mitochondrial apparatus. More than 550 articles were identified, resulting in 44 full-text publications being selected.*

Results. *Most of the described mechanisms of the pathogenesis of lead intoxication have a pronounced dose-dependence of effect both in vivo and in vitro. The neurotoxic effect of lead is realized through any route of entry due to several mechanisms: changes in antioxidant status, replacement of ions of divalent elements by the mechanism of ion mimicry, changes in the structure and functions of intracellular organelles, primarily mitochondria and the endoplasmic*

reticulum, induction of autophagy, effects on the cell receptor apparatus, changes in synaptic plasticity, effects on the genetic apparatus of the cell.

Conclusion. *Understanding the mechanisms of lead neurotoxicity makes it possible to identify “critical points” for the development of methods for early diagnosis of lead-induced pathology of the nervous system and therapeutic and preventive measures.*

Keywords: *lead, neurotoxicity, central nervous system, mechanism, cell, endoplasmic reticulum, mitochondria, expression.*

For citation: *Sutunkova M.P., Nikogosyan K.M., Ryabova Yu.V., Keskevich A.A., Minigalieva I.A., Butakova I.V., Shelomentsev I.G., Shaikhova D.R. Current understanding of the mechanisms of lead toxic effects on the central nervous system (literature review). Occupational Health and Human Ecology. 2023; 4:196-215.*

For correspondence: *Karen M. Nikogosyan, research assistant at the Department of Toxicology and Bioprophylaxis, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection among Industrial Workers, nikogosyan.k.m@mail.ru*

Financing: *The study had no financial support.*

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

DOI: <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2023-10415>

Введение. На сегодняшний день нейротоксическое действие свинца достаточно хорошо известно. По данным Всемирной организации здравоохранения, неврологические последствия такого воздействия считаются необратимыми. Безопасной дозы свинца, согласно общепринятому мнению, не существует. В структуре инвалидности и смертности, произошедших по причине воздействия свинца, на идиопатические интеллектуальные расстройства приходится 30% [1].

Проблема актуальна не только для мира в целом, но и для Российской Федерации. По данным социально-гигиенического мониторинга за 2022 год, свинец включен в число 9 приоритетных химических загрязнителей [2]. В Свердловской области при оценке неврологического статуса у детей, имеющих такие патологии, как резидуальная церебральная органическая недостаточность, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, церебрастенический синдром, выявлено повышенное содержание металлов, в том числе свинца, в биологических средах. Результаты математического моделирования свидетельствуют о статистически достоверных взаимосвязях между содержанием свинца в объектах окружающей среды, данными биомониторинга и результатами клиничко-лабораторного обследования детей [3].

При том, что многочисленные эпидемиологические и токсикологические исследования свидетельствуют об однозначном негативном влиянии свинца на ЦНС и, в частности, на структуры головного мозга. До сих пор нет единого понимания механизмов реализации этих эффектов. Известно, что одним из ранних признаков токсического действия свинца на ЦНС считается прогрессирующая потеря нейронов [4], но за счет каких «точек приложения» она реализуется, не ясно.

Таким образом, **целью** настоящего обзора является поиск, обобщение и систематизация материалов, посвященных механизмам вредного действия свинца на ЦНС на молекулярном и клеточном уровнях.

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. Поиск проводился среди публикаций на русском и английском языках до сентября 2023 года. Глубина поиска составила 20 лет.

При отборе публикаций в базах данных PubMed, Scopus и ELibrary использовались следующие ключевые слова: Pb, neurotoxicity, brain, mechanisms. Поиск в российской электронной библиотеке CyberLeninka осуществлялся по ключевым словам: свинец, нейротоксичность, мозг, механизмы. Мы также проверяли источники литературы, входящие в состав исследований, на наличие дополнительных статей, которые следует рассмотреть для включения.

Статьи были отобраны нами по принципу наличия в них информации о структурных и функциональных нарушениях нервной системы, вызванных воздействием свинца. В итоге было проанализировано более 550 статей, в результате из них отобрано 44 полнотекстовых публикации.

Результаты. Представленный обзор литературы обобщает негативные эффекты свинца на ЦНС и ее компоненты, зафиксированные в экспериментах *in vitro*, *in vivo*, а также по данным эпидемиологических исследований. Особое внимание уделено механизмам вредного действия свинца, представленным в следующих разделах: изменение антиоксидантного статуса, ионная мимикрия как механизм молекулярной токсичности свинца, изменение структуры и функций внутриклеточных органелл нейрональных клеток, индукция аутофагии путем воздействия на сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR, воздействие на рецепторный аппарат клетки, изменение синаптической пластичности, воздействие на генетический аппарат клетки.

Изменение антиоксидантного статуса и индукция воспаления. В исследовании на крысах-самцах линии Wistar ($n = 10$) показано, что раствор ацетата свинца при пероральном (в качестве питья) введении в концентрации 1000 мг/л в течение 4 недель приводил к снижению содержания глутатиона, активности каталазы и супероксиддисмутазы, повышению уровня воспалительных цитокинов, экспрессии информационной РНК Nrf2 и NF- κ B. Исследователи Hoseinrad H и соавт. выделили транскрипционный фактор NF- κ B как главный регулятор активации астроцитов после воздействия свинца (в дозировке 1000 МЕ/кг внутримышечно и в концентрации 1000 мг/л с питьевой водой) на гиппокамп крысы. [5]. В то же время активация астроцитов является одним из ключевых клеточных событий после воздействия свинца, которое регулируется фактором транскрипции NF- κ B [6]. Таким образом, эти данные показали, что ингибирование транскрипции NF- κ B подавляет активацию астроцитов гиппокампа при свинцовой интоксикации.

В передней поясной коре головного мозга, гиппокампе и мозжечке введение свинца вызывало достоверное увеличение цитокинов и простаноидов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ТФР- β , ПГЕ2 и

ТХВ2). Экспрессия белка и мРНК ЦОГ-1 и ЦОГ-2 увеличивалась, как и экспрессия NF-κB [7]. Ряд исследователей заявляет о том, что ЦОГ-2 индуцируется свинцом зависимым от транскрипции образом, связанным с фактором транскрипции NFAT, а не с NF-κB в глиальных клетках [8]. Воздействие свинца повышало уровень хинолиновой кислоты (ХК) в крови и увеличивало количество ХК-иммунореактивных клеток в коре, в полях CA1, CA3 и областях зубчатой извилины гиппокампа. В отдельных экспериментах инфузия ХК нарушала обучение и кратковременную память, как и свинец. Уровни белков PSD-95, PP1 и PP2A были достоверно снижены у крыс, которым вводили ХК, тогда как фосфорилирование Тау увеличивалось [9].

В исследовании, проведенном на крысах-самцах линии Wistar (n = 40) возрастом 40 дней, которым вводили в течение 55 дней внутривенно ацетат свинца в дозе 50 мг/кг обнаружено повышение уровня нитритов и малонового альдегида в моторной зоне коры больших полушарий. При этом длительное введение свинца снижало количество зрелых нейронов в двигательной коре головного мозга крыс, на фоне чего проявлялись изменения в тесте «открытое поле» [10].

В эксперименте на самках крыс линии Wistar, получавших ацетат свинца из расчета 6 мг/кг массы тела в течение всей беременности и в послеродовой период (7–9 дней после родов), продемонстрировано, что хроническая пренатальная и послеродовая свинцовая интоксикация способствует повышению радикалообразования в развивающемся головном мозге [11].

Окислительный стресс и нейровоспаление, связанное с накоплением Pb, приводило к подавлению нейрогенеза гиппокампа в исследовании с 5-недельными крысами Sprague-Dawley, которым перорально вводили ацетат Pb в концентрациях 0, 4000 и 8000 ppm в течение 28 дней [12].

Индукция аутофагии путем воздействия на сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR. В эксперименте *in vivo* на 12 самцах крыс Sprague-Dawley, которые в течение 30 дней получали питьевую воду, содержащую 300 ppm ацетата свинца, продемонстрировано, что воздействие ацетата свинца индуцирует аутофагию посредством блокирования пути Akt/mTOR в астроцитах гиппокампа дозозависимым образом. В этом эксперименте в тканях гиппокампа повышался уровень экспрессии белков GFAP и LC3, LC3II и Beclin-1, снижался уровень экспрессии белков p62 [13].

К аутофагии в нейронах гиппокампа, реализованного путем ингибирования сигнального пути ИФР-1/PI3K/AKT/mTOR, может привести воздействие свинца в детском возрасте. В эксперименте на 21-дневных крысах Wistar (n=40), подверженных воздействию ацетата свинца в течение 6 недель в дозировке 8, 40 и 200 мг/кг, снижался уровень экспрессии белков p-Akt, p-mTOR, p-p70S6K, а клетки гиппокампа демонстрировали типичные аутофагические вакуоли с деградировавшим цитоплазматическим содержимым. Уровни ИФР-1 при этом оказались существенно ниже в гиппокампе крыс, подвергшихся ежедневному воздействию свинца (в дозировке 200 мг/кг/день), чем в группе контроля и в группах с меньшими дозировками (8 мг/кг/день и 40 мг/кг/день), а уровни мРНК LC3B, Beclin-1 и ATG5 повышались [14].

Изменение синаптической пластичности. В процессе развития ЦНС в детском периоде белок SIRT1 играет важную роль в росте аксонов, увеличении количества дендритных отростков, формировании памяти и обеспечении общей синаптической пластичности [15].

Результаты исследований *in vivo* показали, что воздействие свинца снижает экспрессию белков SIRT1, BDNF и RELIN и изменяет уровни метилирования ДНК генов синаптической пластичности. Авторы этого исследования заявили о важной защитной роли SIRT1 при нейротоксичности, вызванной воздействием свинца. Более того, исследователи наблюдали выраженное патологическое повреждение в поле CA1 гиппокампа в группе, подвергшейся воздействию 0,2% свинца [16]. Помимо этого, SIRT1 противостоит индукции аутофагии посредством ингибирования экспрессии LC3 и Beclin-1 и способствует деградации фосфорилирования A β и Tau [17]. При этом результаты исследования *in vitro* на культуре клеток PC-12, которые подвергались воздействию различных концентраций (0, 5, 10, 20, 40 мкм) свинца в течение 24 часов, подтверждают, что свинец влияет на течение аутофагии за счет повышения уровней экспрессии Beclin-1 и ATG5. В частности, свинец нарушал слияние аутофагосом и лизосом, значительно уменьшал количество или размер лизосом за счет снижения уровня LAMP1 [18].

Уровни экспрессии белка SIRT1 снижались дозозависимым образом у крыс, подвергшихся воздействию свинца ($P < 0,05$). Использовались следующие дозировки: 0 мг/л ацетата свинца для группы контроля, 319 мг/л ацетата свинца для группы с низким содержанием свинца и 1275 мг/л ацетата свинца для группы с высоким содержанием свинца. Уровни белка SIRT1 после воздействия высокой дозы свинца оказались ниже, по сравнению с группой контроля и группой с низким содержанием свинца ($P < 0,05$). Чтобы дополнительно выяснить, были ли эти изменения в уровнях белка SIRT1 вызваны изменениями в транскрипции мРНК, проведена ПЦР-РВ для измерения уровней мРНК SIRT1. По результатам ПЦР-РВ, мРНК SIRT1 также значительно уменьшались в гиппокампе дозозависимым образом ($P < 0,05$) [19].

Результаты эксперимента на восьминедельных мышах, получавших дистиллированную деионизированную воду в течение 3 месяцев, содержащую 0,2% раствор ацетата свинца, показали, что хроническое воздействие свинца вызывает эпигенетические модификации, такие как увеличение экспрессии miR-34-3p и miR-138-5p в мозге мышей и региональные изменения в miR-141-3p в коре головного мозга. Авторы исследования предполагают, что эти miR могут оказывать потенциальное целевое регуляторное воздействие на SIRT1 [20].

Ионная мимикрия как механизм молекулярной токсичности свинца. Нарушение синаптической активности при воздействии свинца обусловлено способностью ионов Pb²⁺ вмешиваться в синаптические функции ионов Zn²⁺ и Ca²⁺, замещая их [21]. Так, например, в исследовании Gorkhali R. и соавт. показано, что в нейронах головного мозга Pb²⁺ конкурировал с Ca²⁺ за вход в клетку и в дальнейшем индуцировал ошибочную активацию или ингибирование Ca²⁺-регулируемых процессов [22]. Результаты исследования Gavazzo P. и

соавт. подтверждают способность ионов свинца нарушать Zn^{2+} -зависимую модуляцию активации N-метил-D-аспартатного рецептора (NMDAR) [23].

Результаты исследования Bitto E. и соавт. свидетельствуют о том, что ионы свинца могут подавлять активность фермента пиримидин-5'-нуклеотидазы типа 1, замещая в нем ионы марганца с помощью механизма ионной мимикрии [24].

Ацетат свинца вызывает высвобождение Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума в нейронах гиппокампа [25] и окислительный стресс через высвобождение АФК, что было показано на культивируемых нейронах гиппокампа крыс [26].

Изменение структуры и функций внутриклеточных органелл. Результаты исследования Zhang J и соавт. *in vivo*, в котором 21-дневных крыс SD кормили возрастающими концентрациями ацетата свинца (0, 100, 200 и 300 ppm) в течение 8 недель, показывают, что воздействие свинца может нанести вред обучению и памяти крыс, вызывая стресс эндоплазматического ретикулума, параморфию и дисфункцию митохондрий. Результаты исследования *in vitro* этого же коллектива авторов на культуре клеток PC-12, свидетельствуют о том, что воздействие на них ацетатом свинца приводит к морфологическим изменениям ультраструктуры клеток. Изменения характеризовались расширением просвета и набуханием эндоплазматического ретикулума в клетках PC-12. Таким образом, свинец индуцирует стресс эндоплазматического ретикулума. Следует отметить, что стресс эндоплазматического ретикулума возник уже через 6 часов после воздействия ацетатом свинца, что указывает на механизм немедленного ответа на воздействие свинца, которое определяет судьбу клеток и опосредует токсичность [27].

При воздействии ацетата свинца также регистрируются значительные изменения в ультраструктуре митохондрий нейронов гиппокампа крысы (8 недель) и клеток PC-12 (48 часов). Морфологически процесс характеризуется отложением липидов, образованием вакуолей и набуханием митохондрий. Также наблюдалось сокращение длины митохондрий после 24 часов обработки. Примечательно, что деление митохондрий не обнаруживалось в течение первых 12 часов экспозиции, что позволяет предположить существование потенциальных своевременных регуляторных путей, которые определяют морфологию и функцию митохондрий во время воздействия свинца [27].

Определенную роль в патогенезе нейротоксичности свинца играют белки MFN1 и MFN2. Последовательное введение ацетата свинца дозозависимо снижало уровень белка MFN2, ответственного за поддержание гомеостаза и функциональности митохондрий. Наблюдалось снижение уровня белка MFN1, аналога MFN2. MFN2 является основным ответчиком на Pb-индуцированное деление митохондрий и взаимодействие «эндоплазматический ретикулум - митохондрии». Молекулярный механизм, лежащий в основе подавления MFN2 в ответ на экспозицию ацетата свинца, заключается в убиквитинировании MFN2. При этом ацетат свинца дозозависимо увеличивает связывание белка MFN2 с митохондриальной серин/треонин-протеинкиназой, PINK1. PINK1 является критически важным механизмом регуляции MFN2, и предполагается, что PINK1 можно использовать в качестве мишени для предотвращения нейротоксичности. Тем не менее неясен конкретный механизм повреждения нейронов посредством стресса

эндоплазматического ретикулума и неизвестно, может ли эндоплазматический ретикулум регулировать MFN2 [27].

В механизме дисфункции митохондрий определенную роль занимает нарушение работы микро-РНК. Результаты An J и соавт. показали, что экспрессия нескольких микро-РНК (miR-204, miR-211, miR-448, miR-449a, miR-34b, miR-34c), которые, как сообщается, связаны с нейрофизиологическими путями и нейродегенеративными заболеваниями, изменилась в гиппокампе крыс после хронического воздействия свинца. Их накопление в большом количестве в ЦНС способствует молекулярно-генетическим изменениям, которые обуславливаются трансляцией патогенных белков, дефицитом синапсов, прогрессирующей дисфункцией клеток головного мозга и апоптотической гибелью нейронов, что приводит к дефициту обучения и ухудшению памяти и нейрональным нарушениям [28].

В исследовании *in vitro* на линии нейрональных клеток гиппокампа HT-22 показано, что хоть низкие дозы свинца при экспозиции (≤ 25 мкМ) в течение 24 ч не оказывали существенного влияния на жизнеспособность клеток, но снижали показатели их выживаемости при более длительном времени воздействия (48 ч). При этом более высокие дозы свинца (> 25 мкМ) ингибировали пролиферацию клеток дозозависимым образом. Изменение жизнеспособности клеток, индуцированное низким и умеренным воздействием Pb^{2+} , происходит в основном за счет ингибирования пролиферации, а не индукции апоптоза. В снижении жизнеспособности клеток, индуцированных высокими дозами Pb^{2+} в условиях культивирования *in vitro*, ключевую роль играет индукция апоптоза, который исследователи связывают с воздействием на микро-РНК miR-106b-5p снижения уровня белка XIAP, синтез которого она регулирует [29].

Результаты исследования Dabrowska A. и соавт. на клеточной культуре линии N27 из среднего мозга крысы, которые обрабатывались ацетатом свинца в течение 48 часов, свидетельствуют о том, что воздействие свинца вызывает митохондриальную дисфункцию с последующим апоптозом дофаминергических нейронов. Ацетат свинца индуцирует дозозависимое снижение продукции АТФ и максимальной дыхательной способности. Ацетат свинца в дозах свыше 100 мкМ вызывает снижение экспрессии белка PGC1 α , что делает клетки линии N27 более восприимчивыми к вызываемому свинцом митохондриальному стрессу. Таким образом, PGC1 α защищает дофаминовые нейроны от нейротоксического воздействия свинца. При этом важно отметить, что сверхэкспрессия этого белка, напротив, снижает нейропротекторную способность по отношению к дофаминовым нейронам и делает их более восприимчивыми к свинцовому поражению, что сопровождается фрагментацией митохондрий и снижением митохондриальной площади. Свинец вызывает высвобождение запасов кальция в эндоплазматическом ретикулуме, увеличение концентрации кальция в цитоплазме, что вызывает нарушение баланса кальция, приводящее к митохондриальной дисфункции и гибели дофаминовых нейронов [30].

Согласно исследованию Yang X. и соавт., в нарушении обмена кальция в клетке и митохондриальной дисфункции определенную роль занимает воздействие ацетата свинца на активность MCU. В данном исследовании клетки нейробластомы человека SH-SY5Y обрабатывались диапазоном концентраций Pb^{2+} от 2 до 50 мкМ. Помимо клеточной линии, в

эксперименте были задействованы новорожденные крысы Wistar, которые подвергались воздействию Pb^{2+} через питьевую воду в течение 21 дня. Продукция активных форм кислорода увеличивалась в клетках при обработке свинцом дозозависимым образом, в то время как экспрессия глутатиона и MCU снижалась. Более того, экспрессия нейронального белка синтазы оксида азота была повышена у крыс, подвергшихся воздействию свинца во время беременности, в то время как экспрессия MCU была снижена. Применение активатора MCU спермина или сверхэкспрессии MCU обращало вспять индуцированный свинцом окислительный стресс и ингибировало митохондриальное поглощение Ca^{2+} , в то время как ингибитор MCU Ru360 и нокдаун MCU потенцировали эффекты свинца. Эти результаты показывают, что MCU опосредует индуцированную свинцом реакцию окислительного стресса в нейронах посредством регуляции притока митохондриального Ca^{2+} [31].

Результаты исследования на самках крыс Sprague-Dawley (n=6), которые подвергались воздействию 109 ppm свинца через питьевые растворы, содержащие 0,02% ацетата свинца, показали снижение метаболизма глюкозы в гиппокампе за счет снижения уровней белка GLUT4 в клеточной мембране через путь фосфатидилинозитол-3-киназы-протеинкиназы В (PI3K-Akt). Zhao Z.H. и соавт. пришли к выводу, что воздействие свинца ухудшает синаптическую пластичность за счет снижения уровня инсулинзависимого белка-переносчика GLUT4 в клеточной мембране, а также поглощения глюкозы через сигнальный путь PI3K-Akt [32].

Воздействие на рецепторный аппарат клетки. Результаты показывают, что хроническое воздействие Pb^{2+} (в дозировке 1500 ppm) повышает уровни [3 H]-DAMGO, специфически связывающиеся с рецепторами MOR в мозге самцов и самок крыс, подвергшихся воздействию Pb^{2+} в молодом и раннем подростковом возрасте, без каких-либо изменений в позднем подростковом (PN50) и незначительные изменения у взрослых самцов крыс, подвергшихся воздействию Pb^{2+} (PN120). В частности, в PN14 у самцов, подвергшихся воздействию Pb^{2+} , наблюдалось увеличение связывания MOR в латеральных постталамических ядрах (LPTN), и у подвергшихся воздействию Pb^{2+} самок было повышенное связывание MOR в LPTN, медиальном таламусе и гипоталамусе. На PN28 у самцов, подвергшихся воздействию Pb^{2+} , были повышены уровни MOR в стриатуме, мозговой полоске таламуса, LPTN, медиальном таламусе и базолатеральной миндалевидном теле, в то время как у самок, подвергшихся воздействию Pb^{2+} , наблюдалось увеличение ядра прилежащего ядра, LPTN и медиального ядра таламус. Никаких изменений не было обнаружено ни в одной области мозга самцов и самок крыс при PN50, а при PN120 наблюдалось снижение связывания MOR у самцов, подвергшихся воздействию Pb^{2+} , в медиальном таламусе. Эти результаты демонстрируют возрастные и половые специфические эффекты уровней MOR в мозге крыс в результате хронического развития Pb^{2+} . Таким образом было показано, что основные изменения в уровнях MOR в мозге произошли в предподростковом и раннем подростковом возрасте, периоде развития, в котором у людей наблюдается более высокая вовлеченность в поведение, связанное с вознаграждением и поиском наркотиков [33].

Нейротоксичность свинца может быть связана с усилением экспрессии рианодинового рецептора (RyR) и высоким уровнем внутриклеточного свободного кальция при увеличении концентрации свинца в поврежденных нейронах [34]. Свинец повышает уровень RyR в тканях гиппокампа крыс и клетках феохромоцитомы крыс (PC-12). Кроме того, воздействие свинца индуцирует нейродегенеративные когнитивные нарушения у крыс, подавляет долговременную потенцию в срезах головного мозга крыс, повышает внутриклеточную концентрацию свободного кальция, ингибирует фосфорилирование Ca²⁺/кальмодулин-зависимую протеинкиназу II (CaMKII) и цАМФ, белок, CREB, экспрессию Bcl2 и активирует фосфорилирование белка внеклеточной регулируемой протеинкиназы (Erk) как *in vitro*, так и *in vivo*. Исследование Zhou F и соавт. показало, что снижение экспрессии RyR3 в клетках PC-12 значительно снижало уровень ионов Ca²⁺, повышало фосфорилирование CaMKII α и CREB, снижало фосфорилирование Erk и удлиняло рост нейритов, связанных с когнитивной функцией, после воздействия свинца. Pb-опосредованная активация RyR приводит к нейродегенерации за счет высокого уровня свободного кальция, депрессии кальций-зависимого мнемонического сигнального пути CaMKII α /CREB и активации кальций-зависимого апоптотического сигнального пути Erk/Bcl2 [35].

Помимо RyR, в патогенезе нейротоксичности свинца играют роль и рецепторы глутамата. Результаты Wang T и соавт. показали, как воздействие ювенильного свинца (дозировка: 100 ppm через питьевую воду в возрасте от 24 до 56 дней) вызывало ухудшение памяти и тревожное поведение. Двигательное и болевое поведение были неотличимы от контрольной группы. Длительная индукция потенции была нарушена у крыс, подвергшихся воздействию свинца, и это, вероятно, было связано с нарушением возбуждающей способности синапсов. Ток, опосредованный рецепторами NMDA и AMPA, ингибировался, тогда как синаптическая передача GABA была нормальной. Экспрессия NR2A и фосфорилированного GluR1 снижалась. Кроме того, морфологические исследования показали, что плотность дендритных шипов снизилась примерно на 20 % в группе, обработанной свинцом [36]. Снижение плотности дендритных шипиков в гиппокампе при воздействии свинца описано и другими исследователями. В частности, Pang S и соавт. определили, что воздействие свинца может снижать экспрессию SNX6 и приводить к снижению экспрессии Homer1, что влияет на морфологию и плотность дендритных шипиков и вызывает ухудшение обучения и памяти [37]. Таким образом, воздействие ювенильного свинца на крыс может быть связано с изменениями в глутаматном рецепторе.

В эксперименте *in vivo* в течение двух месяцев половозрелые самки крыс породы Wistar (n=28) подвергались воздействию наночастиц оксида свинца II при концентрации 0,2 мг/м³ в ингаляционной установке типа «только нос» по 4 часа в день, 5 раз в неделю. По результатам этого исследования выявлено статистически достоверное снижение уровня экспрессии гена GRIN2A ионотропного рецептора глутамата NMDA в гиппокампе мозга. Авторы предполагают, что снижение экспрессии гена GRIN2A при ингаляционном воздействии НЧ PbO является одним из первых проявлений нейротоксического действия наночастиц свинца и может быть использовано как биомаркер нейротоксичности [38].

Воздействие на генетический аппарат клетки. Беременных крыс Sprague-Dawley обрабатывали дистиллированной водой, содержащей ряд концентраций свинца (0 мг/л, 5 мг/л и 25 мг/л) до тех пор, пока они не родили следующее поколение (n=4). По результатам обследования их потомства в возрасте до 60 дней, выяснилось, что дозозависимо увеличился уровень ацетилирования гистона H3 и экспрессии белка p300. Исходя из полученных данных, Luo и соавт. предполагают, что воздействие свинца в раннем возрасте может стать одной из причин развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности [39].

В эксперименте на 32 беспородных половозрелых крысах-самцах, подверженных воздействию ацетата свинца через питьевую воду в дозе 70,5 мг/кг в сутки в течение 30 дней, было показано, что в раннем периоде после интоксикации наблюдалось значительное увеличение числа нейронов с экспрессией белков каспазы 3, Bcl2 и белка теплового шока 70. В отдаленном постконтактном периоде воздействия свинца у крыс уменьшилась выраженность морфологических изменений, не наблюдалось нарушений микроциркуляции и экспрессии белка теплового шока 70 в головном мозге, но длительно сохранялось неадекватное поведение в условиях стресса в тесте экстраполяционного избавления [40].

Воздействие свинца *in vivo* на мать (в дозировке 0, 0,5 и 2,0 г/л через питьевую воду с первого дня беременности до 3-й недели после рождения) может повышать экспрессию NRSF у ее потомства, подавляя уровень транскрипции нижестоящего гена-мишени SV2C, тем самым подавляя экспрессию мРНК SV2C. Снижение экспрессии SV2C влияет на высвобождение нейротрансмиттера и синаптическую передачу, что влияет на синаптическую пластичность и затем приводит к ухудшению обучения и памяти [41]. В другой работе, направленной на изучение роли нейротрансмиттеров в токсичности свинца, введение свинца крысам (в дозировке 10 мг/кг, внутрибрюшинно) значительно нарушало их исследовательскую и двигательную активность, а также координацию движений. Было зафиксировано значительное снижение уровня норадреналина в коре, дофамина и его метаболитов, ДОФУК и ГВК в полосатом теле базальных ядер полушарий головного мозга. При этом тканевой уровень серотонина и его метаболита 5-HIAA не изменился в двух структурах. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что свинец представляет собой фактор риска развития дефицита, подобного паркинсонизму, который, предположительно, может быть связан с истощением норадреналина [42]. Исследование Sanders T и соавт. показало: клетки PC-12, подвергшиеся воздействию нитрата свинца II в дозировках 5,01 мкг/мл и 50,01 мкг/мл, имели значительные изменения уровней таких нейротрансмиттеров, как глутамат и дофамин, по сравнению с группой контроля. Любые изменения уровня глутамата и дофамина могут не только вызывать гибель клеток, но и негативно влиять на различные неврологические процессы и приводить к поведенческим расстройствам [43].

Результаты исследования, в котором крысы в возрасте 20-22 дней подвергались воздействию свинца в питьевой воде (0, 100, 200 и 300 ppm) в течение восьми недель, свидетельствуют об изменении экспрессии белков TJР гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) при воздействии свинца на мозг. Электронно-микроскопический анализ и вестерн-блоттинг

выявили сильную утечку ГЭБ и значительное снижение экспрессии одного из белков TJR - окклюдина. Когда культивируемые эндотелиальные клетки головного мозга RBE4 подвергались воздействию 10 мкМ свинца в течение 24 часов, экспрессия тирозинкиназы Src и вышестоящего регулятора GRP78 была значительно увеличена в 6,42 и 8,29 раза ($p < 0,01$) соответственно. Инактивация пути Src Src-специфическим ингибитором обращала индуцированное свинцом подавление окклюдина. Кроме того, воздействие свинца вызывало перераспределение GRP78 из эндоплазматического ретикулаума в цитозоль и в сторону клеточной мембраны. Однако данные исследований иммунонейтрализации не показали участия GRP78 клеточной мембраны в регуляции фосфорилирования Src при воздействии свинца, что позволяет предположить, что цитозольный GRP78, а не GRP78 клеточной мембраны, ответственен за Pb-индуцированную активацию Src и последующее восстановление окклюдина [44].

Обсуждение. Изучение механизмов действия свинца на головной мозг является неотъемлемой частью научного прогресса ввиду широкого распространения этого металла в окружающей среде.

Свинец, будучи системным токсикантом, воздействует на центральную нервную систему как опосредованно через системные организменные эффекты, так и напрямую, проникая через гематоэнцефалический барьер за счет своей способности замещать ионы кальция по механизму ионной мимикрии. Кроме того, на молекулярном уровне свинец препятствует регулируемому действию двухвалентных ионов (кальция, цинка, марганца) на функции клеток и нарушает многие внутриклеточные биологические активности. Страдают важные внутриклеточные структуры – «энергетические станции» клетки митохондрии и эндоплазматический ретикулум, обеспечивающий транспорт крупных молекул органических веществ, которые часто синтезируются на поверхности самой сети. Изменение антиоксидантного статуса носит как локальный, так и системный характер. Цитотоксическое действие на отдельные клеточные элементы проявляется в индукции аутофагии, воздействии на рецепторный и генетический аппарат клетки. Изменение синаптической пластичности, основного элемента межнейронных связей, влечет за собой нарушение в целостной реакции мозга на функционально значимые воздействия и постепенное развитие стойкого патологического процесса. Основными «зонами поражения» для вредного действия свинца являются структуры префронтальной коры головного мозга, гиппокампа и мозжечка, повреждение которых, как известно, может привести к различным неврологическим расстройствам, среди которых поведенческие и когнитивные нарушения: снижение интеллекта, памяти, скорости обработки информации, понимания и чтения, зрительно-пространственных навыков, моторики. Отметим, что некоторые неблагоприятные последствия воздействия свинца на мозг могут быть обратимыми – например, изменение уровня экспрессии ряда веществ.

Приведенные нами в настоящем обзоре данные являются наиболее полной систематизированной базой, содержащей информацию о токсических эффектах свинца на молекулярном и клеточном уровне, на ноябрь 2023 года. Вместе с тем ограничением настоящего обзора является отсутствие в нем информации о механизмах развития важного

нейротоксического эффекта свинца – периферических полиневропатий. Тем не менее настоящий материал может служить научной основой для разработки комплексных мер профилактики неврологических расстройств, обусловленных действием свинца. Понимание нейротоксического воздействия свинца и принятие мер по снижению уровня его воздействия значимы для сохранения общественного здоровья. Особенно остро стоит проблема для уязвимых групп населения, таких как дети и беременные женщины, в большей степени подверженных любому токсическому воздействию.

Заключение. Нейротоксичность включает когнитивные, аффективные и физиологические изменения, вызванные токсическим воздействием элемента на структуры головного мозга. Результаты настоящего обзора обобщают и систематизируют современные данные о механизме действия свинца на клеточном и субклеточном уровнях на головной мозг, определяя ключевые «точки приложения». Нами не были обнаружены разночтения в механизмах патогенеза. Более того, зачастую авторы оригинальных исследований подчеркивают выраженную дозозависимость эффекта, как на экспериментальных моделях *in vivo*, так и *in vitro*. Отметим, что нейротоксическое действие реализуется одновременно за счет нескольких механизмов с поражением разных структур головного мозга.

Гибель клеток, дефекты нейрогенеза и структурные дефекты нервной архитектуры, вызванные воздействием свинца пренатально или постнатально, приводят к необратимым последствиям, включая когнитивные и поведенческие нарушения у лиц трудоспособного возраста. Именно поэтому понимание механизмов патогенеза и упорядочение всех его звеньев чрезвычайно важно, поскольку позволяет определить «критические точки» воздействия профилактических мероприятий, направленных на эффективное снижение нейротоксического эффекта свинца. Повышение уровня адаптационных возможностей организма к действию свинца актуально как на уровне популяции в целом для сохранения здоровья населения, но в еще большей степени – для лиц, имеющих повышенную чувствительность к этому токсиканту, обусловленную генетическими особенностями, а также для наиболее уязвимых групп населения (беременные женщины, дети). С учетом раскрытых механизмов воздействия свинца основная задача при разработке профилактических стратегий состоит в создании подходов, которые будут учитывать влияние на более чем один из этих механизмов для предотвращения и уменьшения нервной дисфункции, вызванной контактом со свинцом.

Список литературы:

1. WHO. Lead poisoning. 2023. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/lead-poisoning-and-health>.
2. Государственный доклад Роспотребнадзора «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году»: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 368 с.
3. Кадникова, Е. П. Оценка состояния здоровья детей, проживающих в условиях воздействия токсической нагрузки в городах с развитой цветной металлургией

- Свердловской области. Здоровье населения и среда обитания-ЗНисО. 2022; 30, 9: 67-76. <https://doi:10.35627/2219-5238/2022-30-9-67-76>.
4. Feng C, Liu S, Zhou F, Gao Y, Li Y, Du G, Chen Y, Jiao H, Feng J, Zhang Y, Bo D, Li Z, Fan G. Oxidative stress in the neurodegenerative brain following lifetime exposure to lead in rats: Changes in lifespan profiles. *Toxicology*. 2019; 411: 101-109. <https://doi:10.1016/j.tox.2018.11.003>.
 5. Hoseinrad H, Shahrestanaki JK, Moosazadeh Moghaddam M, Mousazadeh A, Yadegari P, Afsharzadeh N. Protective Effect of Vitamin D3 Against Pb-Induced Neurotoxicity by Regulating the Nrf2 and NF- κ B Pathways. *Neurotox Res*. 2021; 39, 3: 687-696. <https://doi:10.1007/s12640-020-00322-w>.
 6. Fan S, Weixuan W, Han H, Liansheng Z, Gang L, Jierui W, Yanshu Z. Role of NF- κ B in lead exposure-induced activation of astrocytes based on bioinformatics analysis of hippocampal proteomics. *Chem Biol Interact*. 2023; 370: 110310. <https://doi:10.1016/j.cbi.2022.110310>.
 7. Chibowska K, Korbecki J, Gutowska I, Metryka E, Tarnowski M, Goschorska M, Barczak K, Chlubek D, Baranowska-Bosiacka I. Pre- and Neonatal Exposure to Lead (Pb) Induces Neuroinflammation in the Forebrain Cortex, Hippocampus and Cerebellum of Rat Pups. *Int J Mol Sci*. 2020; 21, 3: 1083. <https://doi:10.3390/ijms21031083>
 8. Wei J, Du K, Cai Q, Ma L, Jiao Z, Tan J, Xu Z, Li J, Luo W, Chen J, Gao J, Zhang D, Huang C. Lead induces COX-2 expression in glial cells in a NFAT-dependent, AP-1/NF κ B-independent manner. *Toxicology*. 2014; 325: 67-73. <https://doi:10.1016/j.tox.2014.08.012>.
 9. Rahman A, Rao MS, Khan KM. Intraventricular infusion of quinolinic acid impairs spatial learning and memory in young rats: a novel mechanism of lead-induced neurotoxicity. *J Neuroinflammation*. 2018; 15, 1: 263. <https://doi:10.1186/s12974-018-1306-2>.
 10. Leão LKR, Bittencourt LO, Oliveira ACA, Nascimento PC, Ferreira MKM, Miranda GHN, Ferreira RO, Eiró-Quirino L, Puty B, Dionizio A, Cartágenes SC, Freire MAM, Buzalaf MAR, Crespo-Lopez ME, Maia CSF, Lima RR. Lead-Induced Motor Dysfunction Is Associated with Oxidative Stress, Proteome Modulation, and Neurodegeneration in Motor Cortex of Rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2021; 2021: 5595047. <https://doi:10.1155/2021/5595047>.
 11. Кравцов А. А., Шурыгин А.Я., Абрамова Н.О., Скороход Н. С., Удодова Е.И., Андросова Т.В., Шурыгин А. Я. Влияние хронической свинцовой интоксикации на радикалообразование в мозге и глутаматную нейротоксичность в культуре нейронов мозжечка. *Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2009; 5.
 12. Maeda N, Shimizu S, Takahashi Y, Kubota R, Uomoto S, Takesue K, Takashima K, Okano H, Ojiro R, Ozawa S, Tang Q, Jin M, Ikarashi Y, Yoshida T, Shibutani M. Oral Exposure to Lead Acetate for 28 Days Reduces the Number of Neural Progenitor Cells but Increases the Number and Synaptic Plasticity of Newborn Granule Cells in Adult Hippocampal Neurogenesis of Young-Adult Rats. *Neurotox Res*. 2022; 40, 6: 2203-2220. <https://doi:10.1007/s12640-022-00577-5>.

13. Huang Y, Liao Y, Zhang H, Li S. Lead exposure induces cell autophagy via blocking the Akt/mTOR signaling in rat astrocytes. *J Toxicol Sci.* 2020; 45, 9: 559-567. [https://doi: 10.2131/jts.45.559](https://doi.org/10.2131/jts.45.559).
14. Zhang B, Li H, Wang Y, Li Y, Zhou Z, Hou X, Zhang X, Liu T. Mechanism of autophagy mediated by IGF-1 signaling pathway in the neurotoxicity of lead in pubertal rats. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2023; 251: 114557. [https://doi: 10.1016/j.ecoenv.2023.114557](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.114557).
15. Herskovits AZ, Guarente L. SIRT1 in neurodevelopment and brain senescence. *Neuron.* 2014; 81, 3: 471-83. [https://doi: 10.1016/j.neuron.2014.01.028](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.01.028).
16. Wang R, Yang M, Wu Y, Liu R, Liu M, Li Q, Su X, Xin Y, Huo W, Deng Q, Ba Y, Huang H. SIRT1 modifies DNA methylation linked to synaptic deficits induced by Pb in vitro and in vivo. *Int J Biol Macromol.* 2022; 217: 219-228. [https://doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.07.060](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.07.060).
17. Bai L, Liu R, Wang R, Xin Y, Wu Z, Ba Y, Zhang H, Cheng X, Zhou G, Huang H. Attenuation of Pb-induced A β generation and autophagic dysfunction via activation of SIRT1: Neuroprotective properties of resveratrol. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2021; 222: 112511. [https://doi: 10.1016/j.ecoenv.2021.112511](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112511).
18. Gu X, Han M, Du Y, Wu Y, Xu Y, Zhou X, Ye D, Wang HL. Pb disrupts autophagic flux through inhibiting the formation and activity of lysosomes in neural cells. *Toxicol In Vitro.* 2019; 55: 43-50. [https://doi: 10.1016/j.tiv.2018.11.010](https://doi.org/10.1016/j.tiv.2018.11.010).
19. Feng C, Gu J, Zhou F, Li J, Zhu G, Guan L, Liu H, Du G, Feng J, Liu D, Zhang S, Fan G. The effect of lead exposure on expression of SIRT1 in the rat hippocampus. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2016; 44: 84-92. [https://doi: 10.1016/j.etap.2016.04.008](https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.04.008).
20. Liu R, Wang Y, Bai L, Wang R, Wu Y, Liu M, Li Q, Ba Y, Zhang H, Zhou G, Cheng X, Huang H. Time-course miRNA alterations and SIRT1 inhibition triggered by adolescent lead exposure in mice. *Toxicol Res (Camb).* 2021; 10,4: 667-676. [https://doi: 10.1093/toxres/tfab050](https://doi.org/10.1093/toxres/tfab050).
21. Neal AP, Guilarte TR. Mechanisms of lead and manganese neurotoxicity. *Toxicol Res (Camb).* 2013; 2, 2: 99-114. [https://doi: 10.1039/C2TX20064C](https://doi.org/10.1039/C2TX20064C).
22. Gorkhali R, Huang K, Kirberger M, Yang JJ. Defining potential roles of Pb (2+) in neurotoxicity from a calciomics approach. *Metallomics.* 2016; 8, 6: 563-78. [https://doi: 10.1039/c6mt00038j](https://doi.org/10.1039/c6mt00038j).
23. Gavazzo P, Zanardi I, Baranowska-Bosiacka I, Marchetti C. Molecular determinants of Pb²⁺ interaction with NMDA receptor channels. *Neurochem Int.* 2008; 52, 1-2: 329-37. [https://doi: 10.1016/j.neuint.2007.07.003](https://doi.org/10.1016/j.neuint.2007.07.003).
24. Bitto E, Bingman CA, Wesenberg GE, McCoy JG, Phillips GN Jr. Structure of pyrimidine 5'-nucleotidase type 1. Insight into mechanism of action and inhibition during lead poisoning. *J Biol Chem.* 2006; 281, 29: 20521-9. [https://doi: 10.1074/jbc.M602000200](https://doi.org/10.1074/jbc.M602000200).
25. Fan G, Zhou F, Feng C, Wu F, Ye W, Wang C, Lin F, Yan J, Li Y, Chen Y. Lead-induced ER calcium release and inhibitory effects of methionine choline in cultured rat hippocampal neurons. *Toxicology in Vitro.* 2013; 27: 387-395. [https://doi: 10.1016/j.tiv.2012.06.019](https://doi.org/10.1016/j.tiv.2012.06.019).
26. Gurer-Orhan H, Sabır HU, Özgüneş H. Correlation between clinical indicators of lead poisoning and oxidative stress parameters in controls and lead-exposed workers. *Toxicology.* 2004; 195: 147-154. [https://doi: 10.1016/j.tox.2003.09.009](https://doi.org/10.1016/j.tox.2003.09.009).

27. Zhang J, Su P, Xue C, Wang D, Zhao F, Shen X, Luo W. Lead Disrupts Mitochondrial Morphology and Function through Induction of ER Stress in Model of Neurotoxicity. *Int J Mol Sci.* 2022; 23,19: 11435. [https://doi: 10.3390/ijms231911435](https://doi.org/10.3390/ijms231911435).
28. An J, Cai T, Che H, Yu T, Cao Z, Liu X, Zhao F, Jing J, Shen X, Liu M, Du K, Chen J, Luo W. The changes of miRNA expression in rat hippocampus following chronic lead exposure. *Toxicol Lett.* 2014; 229,1: 158-66. [https://doi: 10.1016/j.toxlet.2014.06.002](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.06.002).
29. Xue C, Kang B, Su P, Wang D, Zhao F, Zhang J, Wang X, Lang H, Cao Z. MicroRNA-106b-5p participates in lead (Pb²⁺)-induced cell viability inhibition by targeting XIAP in HT-22 and PC12 cells. *Toxicol In Vitro.* 2020; 66: 104876. [https://doi: 10.1016/j.tiv.2020.104876](https://doi.org/10.1016/j.tiv.2020.104876).
30. Dabrowska A, Venero JL, Iwasawa R, Hankir MK, Rahman S, Boobis A, Hajji N. PGC-1 α controls mitochondrial biogenesis and dynamics in lead-induced neurotoxicity. *Aging (Albany NY).* 2015; 7, 9: 629-47. [https://doi: 10.18632/aging.100790](https://doi.org/10.18632/aging.100790).
31. Yang X, Wang B, Zeng H, Cai C, Hu Q, Cai S, Xu L, Meng X, Zou F. Role of the mitochondrial Ca²⁺ uniporter in Pb²⁺-induced oxidative stress in human neuroblastoma cells. *Brain Res.* 2014; 1575: 12-21. [https://doi: 10.1016/j.brainres.2014.05.032](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.05.032).
32. Zhao ZH, Du KJ, Wang T, Wang JY, Cao ZP, Chen XM, Song H, Zheng G, Shen XF. Maternal Lead Exposure Impairs Offspring Learning and Memory via Decreased GLUT4 Membrane Translocation. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 648261. [https://doi: 10.3389/fcell.2021.648261](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.648261).
33. Albores-Garcia D, McGlothlan JL, Bursac Z, Guilarte TR. Chronic developmental lead exposure increases μ -opiate receptor levels in the adolescent rat brain. *Neurotoxicology.* 2021; 82: 119-129. [https://doi: 10.1016/j.neuro.2020.11.008](https://doi.org/10.1016/j.neuro.2020.11.008).
34. Ouyang L, Zhang W, Du G, Liu H, Xie J, Gu J, Zhang S, Zhou F, Shao L, Feng C, Fan G. Lead exposure-induced cognitive impairment through RyR-modulating intracellular calcium signaling in aged rats. *Toxicology.* 2019; 419: 55-64. [https://doi: 10.1016/j.tox.2019.03.005](https://doi.org/10.1016/j.tox.2019.03.005).
35. Zhou F, Du G, Xie J, Gu J, Jia Q, Fan Y, Yu H, Zha Z, Wang K, Ouyang L, Shao L, Feng C, Fan G. RyRs mediate lead-induced neurodegenerative disorders through calcium signaling pathways. *Sci Total Environ.* 2020; 701: 134901. [https://doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.134901](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134901).
36. Wang T, Guan RL, Liu MC, Shen XF, Chen JY, Zhao MG, Luo WJ. Lead Exposure Impairs Hippocampus Related Learning and Memory by Altering Synaptic Plasticity and Morphology During Juvenile Period. *Mol Neurobiol.* 2016; 53, 6: 3740-3752. [https://doi: 10.1007/s12035-015-9312-1](https://doi.org/10.1007/s12035-015-9312-1).
37. Pang S, Li Y, Chen W, Li Y, Yang M, Zhao L, Shen Q, Cheng N, Wang Y, Lin X, Ma J, Wu H, Zhu G. Pb exposure reduces the expression of SNX6 and Homer1 in offspring rats and PC12 cells. *Toxicology.* 2019; 416: 23-29. [https://doi: 10.1016/j.tox.2019.02.002](https://doi.org/10.1016/j.tox.2019.02.002).
38. А. М. Амромина, Д. Р. Шаихова, И. А. Береза и др. Влияние наночастиц свинца на экспрессию генов глутаматного рецептора NMDA и поведенческие реакции у крыс породы Wistar. *Гигиена и санитария.* 2022; 101,12: 1581-1587. [https://doi: 10.47470/0016-9900-2022-101-12-1581-158](https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-12-1581-158).
39. Luo M, Xu Y, Cai R, Tang Y, Ge MM, Liu ZH, Xu L, Hu F, Ruan DY, Wang HL. Epigenetic histone modification regulates developmental lead exposure induced hyperactivity in rats. *Toxicol Lett.* 2014; 225, 1: 78-85. [https://doi: 10.1016/j.toxlet.2013.11.025](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.11.025).

40. Н. Л. Якимова, Л. М. Соседова, Е. А. Титов, А. В. Лизарев. Отдаленные нейротоксические эффекты воздействия свинца в эксперименте. *Национальное здоровье*. 2020; 3: 49-56.
41. Yang M, Li Y, Hu L, Luo D, Zhang Y, Xiao X, Li G, Zhang L, Zhu G. Lead exposure inhibits expression of SV2C through NRSF. *Toxicology*. 2018; 398-399: 23-30. [https://doi: 10.1016/j.tox.2018.02.009](https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.02.009).
42. Sabbar M, Delaville C, De Deurwaerdère P, Lakhdar-Ghazal N, Benazzouz A. Lead-Induced Atypical Parkinsonism in Rats: Behavioral, Electrophysiological, and Neurochemical Evidence for a Role of Noradrenaline Depletion. *Front Neurosci*. 2018; 12: 173. [https://doi: 10.3389/fnins.2018.00173](https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00173).
43. Sanders T, Liu YM, Tchounwou PB. Cytotoxic, genotoxic, and neurotoxic effects of Mg, Pb, and Fe on pheochromocytoma (PC-12) cells. *Environ Toxicol*. 2015; 30, 12: 1445-58. [https://doi: 10.1002/tox.22014](https://doi.org/10.1002/tox.22014).
44. Song H, Zheng G, Shen XF, Liu XQ, Luo WJ, Chen JY. Reduction of brain barrier tight junctional proteins by lead exposure: role of activation of nonreceptor tyrosine kinase Src via chaperon GRP78. *Toxicol Sci*. 2014; 138, 2: 393-402. [https://doi: 10.1093/toxsci/kfu007](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu007).

References:

1. WHO. Lead poisoning. 2023. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/lead-poisoning-and-health>.
2. State report of Rospotrebnadzor "On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2022: State report. M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2023; 368.
3. Kadnikova E P. Assessment of the health status of children living under conditions of exposure to toxic loads in cities with developed non-ferrous metallurgy in the Sverdlovsk region. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2022; 30, 9: 67-76. [https://doi:10.35627/2219-5238/2022-30-9-67-76](https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-9-67-76).
4. Feng C, Liu S, Zhou F, Gao Y, Li Y, Du G, Chen Y, Jiao H, Feng J, Zhang Y, Bo D, Li Z, Fan G. Oxidative stress in the neurodegenerative brain following lifetime exposure to lead in rats: Changes in lifespan profiles. *Toxicology*. 2019; 411: 101-109. [https://doi: 10.1016/j.tox.2018.11.003](https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.11.003).
5. Hoseinrad H, Shahrestanaki JK, Moosazadeh Moghaddam M, Mousazadeh A, Yadegari P, Afsharzadeh N. Protective Effect of Vitamin D3 Against Pb-Induced Neurotoxicity by Regulating the Nrf2 and NF-κB Pathways. *Neurotox Res*. 2021; 39, 3: 687-696. [https://doi: 10.1007/s12640-020-00322-w](https://doi.org/10.1007/s12640-020-00322-w).
6. Fan S, Weixuan W, Han H, Liansheng Z, Gang L, Jierui W, Yanshu Z. Role of NF-κB in lead exposure-induced activation of astrocytes based on bioinformatics analysis of hippocampal proteomics. *Chem Biol Interact*. 2023; 370: 110310. [https://doi:10.1016/j.cbi.2022.110310](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110310).
7. Chibowska K, Korbecki J, Gutowska I, Metryka E, Tarnowski M, Goschorska M, Barczak K, Chlubek D, Baranowska-Bosiacka I. Pre- and Neonatal Exposure to Lead (Pb) Induces

- Neuroinflammation in the Forebrain Cortex, Hippocampus and Cerebellum of Rat Pups. *Int J Mol Sci.* 2020; 21, 3: 1083. <https://doi:10.3390/ijms21031083>
8. Wei J, Du K, Cai Q, Ma L, Jiao Z, Tan J, Xu Z, Li J, Luo W, Chen J, Gao J, Zhang D, Huang C. Lead induces COX-2 expression in glial cells in a NFAT-dependent, AP-1/NFκB-independent manner. *Toxicology.* 2014; 325: 67-73. <https://doi:10.1016/j.tox.2014.08.012>.
 9. Rahman A, Rao MS, Khan KM. Intraventricular infusion of quinolinic acid impairs spatial learning and memory in young rats: a novel mechanism of lead-induced neurotoxicity. *J Neuroinflammation.* 2018; 15, 1: 263. [https://doi: 10.1186/s12974-018-1306-2](https://doi:10.1186/s12974-018-1306-2).
 10. Leão LKR, Bittencourt LO, Oliveira ACA, Nascimento PC, Ferreira MKM, Miranda GHN, Ferreira RO, Eiró-Quirino L, Puty B, Dionizio A, Cartágenes SC, Freire MAM, Buzalaf MAR, Crespo-Lopez ME, Maia CSF, Lima RR. Lead-Induced Motor Dysfunction Is Associated with Oxidative Stress, Proteome Modulation, and Neurodegeneration in Motor Cortex of Rats. *Oxid Med Cell Longev.* 2021; 2021: 5595047. [https://doi: 10.1155/2021/5595047](https://doi:10.1155/2021/5595047).
 11. Kravtsov A.A., Shurygin A.Ya., Abramova N.O., Skorokhod N. S., Udodova E.I., Androsova T.V., Shurygina A.Ya. The influence of chronic lead intoxication on radical formation in the brain and glutamate neurotoxicity in cultured cerebellar neurons. *Izvestiya vuzov. Severo-Kavkazskij region. Seriya: Estestvennye nauki.* 2009; 5.
 12. Maeda N, Shimizu S, Takahashi Y, Kubota R, Uomoto S, Takesue K, Takashima K, Okano H, Ojio R, Ozawa S, Tang Q, Jin M, Ikarashi Y, Yoshida T, Shibutani M. Oral Exposure to Lead Acetate for 28 Days Reduces the Number of Neural Progenitor Cells but Increases the Number and Synaptic Plasticity of Newborn Granule Cells in Adult Hippocampal Neurogenesis of Young-Adult Rats. *Neurotox Res.* 2022; 40, 6: 2203-2220. [https://doi: 10.1007/s12640-022-00577-5](https://doi:10.1007/s12640-022-00577-5).
 13. Huang Y, Liao Y, Zhang H, Li S. Lead exposure induces cell autophagy via blocking the Akt/mTOR signaling in rat astrocytes. *J Toxicol Sci.* 2020; 45, 9: 559-567. [https://doi: 10.2131/jts.45.559](https://doi:10.2131/jts.45.559).
 14. Zhang B, Li H, Wang Y, Li Y, Zhou Z, Hou X, Zhang X, Liu T. Mechanism of autophagy mediated by IGF-1 signaling pathway in the neurotoxicity of lead in pubertal rats. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2023; 251: 114557. [https://doi: 10.1016/j.ecoenv.2023.114557](https://doi:10.1016/j.ecoenv.2023.114557).
 15. Herskovits AZ, Guarente L. SIRT1 in neurodevelopment and brain senescence. *Neuron.* 2014; 81, 3: 471-83. [https://doi: 10.1016/j.neuron.2014.01.028](https://doi:10.1016/j.neuron.2014.01.028).
 16. Wang R, Yang M, Wu Y, Liu R, Liu M, Li Q, Su X, Xin Y, Huo W, Deng Q, Ba Y, Huang H. SIRT1 modifies DNA methylation linked to synaptic deficits induced by Pb in vitro and in vivo. *Int J Biol Macromol.* 2022; 217: 219-228. [https://doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.07.060](https://doi:10.1016/j.ijbiomac.2022.07.060).
 17. Bai L, Liu R, Wang R, Xin Y, Wu Z, Ba Y, Zhang H, Cheng X, Zhou G, Huang H. Attenuation of Pb-induced Aβ generation and autophagic dysfunction via activation of SIRT1: Neuroprotective properties of resveratrol. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2021; 222: 112511. [https://doi: 10.1016/j.ecoenv.2021.112511](https://doi:10.1016/j.ecoenv.2021.112511).
 18. Gu X, Han M, Du Y, Wu Y, Xu Y, Zhou X, Ye D, Wang HL. Pb disrupts autophagic flux through inhibiting the formation and activity of lysosomes in neural cells. *Toxicol In Vitro.* 2019; 55: 43-50. [https://doi: 10.1016/j.tiv.2018.11.010](https://doi:10.1016/j.tiv.2018.11.010).

19. Feng C, Gu J, Zhou F, Li J, Zhu G, Guan L, Liu H, Du G, Feng J, Liu D, Zhang S, Fan G. The effect of lead exposure on expression of SIRT1 in the rat hippocampus. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2016; 44: 84-92. [https://doi: 10.1016/j.etap.2016.04.008](https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.04.008).
20. Liu R, Wang Y, Bai L, Wang R, Wu Y, Liu M, Li Q, Ba Y, Zhang H, Zhou G, Cheng X, Huang H. Time-course miRNA alterations and SIRT1 inhibition triggered by adolescent lead exposure in mice. *Toxicol Res (Camb)*. 2021; 10,4: 667-676. [https://doi: 10.1093/toxres/tfab050](https://doi.org/10.1093/toxres/tfab050).
21. Neal AP, Guilarte TR. Mechanisms of lead and manganese neurotoxicity. *Toxicol Res (Camb)*. 2013; 2, 2: 99-114. [https://doi: 10.1039/C2TX20064C](https://doi.org/10.1039/C2TX20064C).
22. Gorkhali R, Huang K, Kirberger M, Yang JJ. Defining potential roles of Pb (2+) in neurotoxicity from a calciomics approach. *Metallomics*. 2016; 8, 6: 563-78. [https://doi: 10.1039/c6mt00038j](https://doi.org/10.1039/c6mt00038j).
23. Gavazzo P, Zanardi I, Baranowska-Bosiacka I, Marchetti C. Molecular determinants of Pb²⁺ interaction with NMDA receptor channels. *Neurochem Int*. 2008; 52, 1-2: 329-37. [https://doi: 10.1016/j.neuint.2007.07.003](https://doi.org/10.1016/j.neuint.2007.07.003).
24. Bitto E, Bingman CA, Wesenberg GE, McCoy JG, Phillips GN Jr. Structure of pyrimidine 5'-nucleotidase type 1. Insight into mechanism of action and inhibition during lead poisoning. *J Biol Chem*. 2006; 281, 29: 20521-9. [https://doi: 10.1074/jbc.M602000200](https://doi.org/10.1074/jbc.M602000200).
25. Fan G, Zhou F, Feng C, Wu F, Ye W, Wang C, Lin F, Yan J, Li Y, Chen Y. Lead-induced ER calcium release and inhibitory effects of methionine choline in cultured rat hippocampal neurons. *Toxicology in Vitro*. 2013; 27: 387-395. [https://doi: 10.1016/j.tiv.2012.06.019](https://doi.org/10.1016/j.tiv.2012.06.019).
26. Gurer-Orhan H, Sabır HU, Özgüneş H. Correlation between clinical indicators of lead poisoning and oxidative stress parameters in controls and lead-exposed workers. *Toxicology*. 2004; 195: 147-154. [https://doi: 10.1016/j.tox.2003.09.009](https://doi.org/10.1016/j.tox.2003.09.009).
27. Zhang J, Su P, Xue C, Wang D, Zhao F, Shen X, Luo W. Lead Disrupts Mitochondrial Morphology and Function through Induction of ER Stress in Model of Neurotoxicity. *Int J Mol Sci*. 2022; 23,19: 11435. [https://doi: 10.3390/ijms231911435](https://doi.org/10.3390/ijms231911435).
28. An J, Cai T, Che H, Yu T, Cao Z, Liu X, Zhao F, Jing J, Shen X, Liu M, Du K, Chen J, Luo W. The changes of miRNA expression in rat hippocampus following chronic lead exposure. *Toxicol Lett*. 2014; 229,1: 158-66. [https://doi: 10.1016/j.toxlet.2014.06.002](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.06.002).
29. Xue C, Kang B, Su P, Wang D, Zhao F, Zhang J, Wang X, Lang H, Cao Z. MicroRNA-106b-5p participates in lead (Pb²⁺)-induced cell viability inhibition by targeting XIAP in HT-22 and PC12 cells. *Toxicol In Vitro*. 2020; 66: 104876. [https://doi: 10.1016/j.tiv.2020.104876](https://doi.org/10.1016/j.tiv.2020.104876).
30. Dabrowska A, Venero JL, Iwasawa R, Hankir MK, Rahman S, Boobis A, Hajji N. PGC-1 α controls mitochondrial biogenesis and dynamics in lead-induced neurotoxicity. *Aging (Albany NY)*. 2015; 7, 9: 629-47. [https://doi: 10.18632/aging.100790](https://doi.org/10.18632/aging.100790).
31. Yang X, Wang B, Zeng H, Cai C, Hu Q, Cai S, Xu L, Meng X, Zou F. Role of the mitochondrial Ca²⁺ uniporter in Pb²⁺-induced oxidative stress in human neuroblastoma cells. *Brain Res*. 2014; 1575: 12-21. [https://doi: 10.1016/j.brainres.2014.05.032](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.05.032).
32. Zhao ZH, Du KJ, Wang T, Wang JY, Cao ZP, Chen XM, Song H, Zheng G, Shen XF. Maternal Lead Exposure Impairs Offspring Learning and Memory via Decreased GLUT4 Membrane Translocation. *Front Cell Dev Biol*. 2021; 9: 648261. [https://doi: 10.3389/fcell.2021.648261](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.648261).

33. Albores-Garcia D, McGlothan JL, Bursac Z, Guilarte TR. Chronic developmental lead exposure increases μ -opiate receptor levels in the adolescent rat brain. *Neurotoxicology*. 2021; 82: 119-129. [https://doi: 10.1016/j.neuro.2020.11.008](https://doi.org/10.1016/j.neuro.2020.11.008).
34. Ouyang L, Zhang W, Du G, Liu H, Xie J, Gu J, Zhang S, Zhou F, Shao L, Feng C, Fan G. Lead exposure-induced cognitive impairment through RyR-modulating intracellular calcium signaling in aged rats. *Toxicology*. 2019; 419: 55-64. [https://doi: 10.1016/j.tox.2019.03.005](https://doi.org/10.1016/j.tox.2019.03.005).
35. Zhou F, Du G, Xie J, Gu J, Jia Q, Fan Y, Yu H, Zha Z, Wang K, Ouyang L, Shao L, Feng C, Fan G. RyRs mediate lead-induced neurodegenerative disorders through calcium signaling pathways. *Sci Total Environ*. 2020; 701: 134901. [https://doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.134901](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134901).
36. Wang T, Guan RL, Liu MC, Shen XF, Chen JY, Zhao MG, Luo WJ. Lead Exposure Impairs Hippocampus Related Learning and Memory by Altering Synaptic Plasticity and Morphology During Juvenile Period. *Mol Neurobiol*. 2016; 53, 6: 3740-3752. [https://doi: 10.1007/s12035-015-9312-1](https://doi.org/10.1007/s12035-015-9312-1).
37. Pang S, Li Y, Chen W, Li Y, Yang M, Zhao L, Shen Q, Cheng N, Wang Y, Lin X, Ma J, Wu H, Zhu G. Pb exposure reduces the expression of SNX6 and Homer1 in offspring rats and PC12 cells. *Toxicology*. 2019; 416: 23-29. [https://doi: 10.1016/j.tox.2019.02.002](https://doi.org/10.1016/j.tox.2019.02.002).
38. A. M. Amromina, D. R. Shaikhova, I. A. Bereza [et al]. Effect of lead nanoparticles on the expression of NMDA glutamate receptor genes and behavioral reactions in Wistar rats. *Gigiena i sanitariya*. 2022; 101,12: 1581-1587. [https://doi: 10.47470/0016-9900-2022-101-12-1581-158](https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-12-1581-158).
39. Luo M, Xu Y, Cai R, Tang Y, Ge MM, Liu ZH, Xu L, Hu F, Ruan DY, Wang HL. Epigenetic histone modification regulates developmental lead exposure induced hyperactivity in rats. *Toxicol Lett*. 2014; 225, 1: 78-85. [https://doi: 10.1016/j.toxlet.2013.11.025](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.11.025).
40. N. L. Yakimova, L. M. Sosedova, E. A. Titov, A. V. Lizarev. Long-term neurotoxic effects of experimental lead exposure. *Nacional'noe zdorov'e*. 2020; 3: 49-56.
41. Yang M, Li Y, Hu L, Luo D, Zhang Y, Xiao X, Li G, Zhang L, Zhu G. Lead exposure inhibits expression of SV2C through NRSF. *Toxicology*. 2018; 398-399: 23-30. [https://doi: 10.1016/j.tox.2018.02.009](https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.02.009).
42. Sabbar M, Delaville C, De Deurwaerdère P, Lakhdar-Ghazal N, Benazzouz A. Lead-Induced Atypical Parkinsonism in Rats: Behavioral, Electrophysiological, and Neurochemical Evidence for a Role of Noradrenaline Depletion. *Front Neurosci*. 2018; 12: 173. [https://doi: 10.3389/fnins.2018.00173](https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00173).
43. Sanders T, Liu YM, Tchounwou PB. Cytotoxic, genotoxic, and neurotoxic effects of Mg, Pb, and Fe on pheochromocytoma (PC-12) cells. *Environ Toxicol*. 2015; 30, 12: 1445-58. [https://doi: 10.1002/tox.22014](https://doi.org/10.1002/tox.22014).
44. Song H, Zheng G, Shen XF, Liu XQ, Luo WJ, Chen JY. Reduction of brain barrier tight junctional proteins by lead exposure: role of activation of nonreceptor tyrosine kinase Src via chaperon GRP78. *Toxicol Sci*. 2014; 138, 2: 393-402. [https://doi: 10.1093/toxsci/kfu007](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu007).