

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 615.9: 546.815: 616.8-055.6

Соседова Л.М.<sup>1,2</sup>, Капустина Е.А.<sup>1</sup>, Вокина В.А.<sup>1</sup>

### ВЛИЯНИЕ ИНТОКСИКАЦИИ АЦЕТАТОМ СВИНЦА САМЦОВ БЕЛЫХ КРЫС НА ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ИХ ПОТОМСТВА

<sup>1</sup>ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 665827, Ангарск;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет», 665835, Ангарск

**Введение.** Свинец назван одним из приоритетных факторов среды обитания, высоко опасных для здоровья человека. В работе представлены результаты по изучению влияния ацетата свинца на двигательную активность потомства белых крыс, полученных от самцов с экспозицией ацетатом свинца, и эффекты генотоксичности.

**Материал и методы.** Ацетат свинца крысы-самцы получали с питьевой водой в течение семи недель ежедневно из расчёта на одно животное – 60 мг/кг по свинцу. Полученное после спаривания с интактными самками потомство первого поколения (самцы) тестировали в «открытом поле» и определяли наличие ДНК-комет в половых клетках семенников и нервной ткани. Затем самцов подвергали экспозиции ацетатом свинца в той же дозе и после спаривания с интактными самками тестировали потомство второго поколения (самцов). Цель исследования – изучить на беспородных крысах-самцах эффекты действия ацетата свинца на поведение потомства первых двух поколений и выявить генотоксический эффект.

**Результаты.** При воздействии ацетата свинца на крыс-самцов трансгенерационный эффект проявлялся у животных двух поколений в виде изменений структуры поведения: снижение двигательной и исследовательской активности в первом поколении и повышение во втором поколении. Исследование методом ДНК-комет выявило повреждение ДНК в клетках головного мозга у потомства наряду с отсутствием такового в сперматозоидах.

**Обсуждение.** Особенностью настоящих исследований явилось установление изменений адекватного видоспецифического поведения животных первого и второго поколений после воздействия ацетата свинца не на материнский, а на отцовский организм. Генотоксический эффект у потомства может быть обусловлен эпигенетическими нарушениями при формировании новых половых клеток во время воздействия свинца.

**Заключение.** Воздействие ацетата свинца на взрослых особей-самцов белых крыс приводит к формированию нарушений двигательного и исследовательского компонента поведения, а также вызывает нарастание повреждённости ДНК в клетках головного мозга у потомства первого и второго поколений.

Ключевые слова: свинец; белые крысы; потомство; двигательная активность; ДНК-кометы.

**Для цитирования:** Соседова Л.М., Капустина Е.А., Вокина В.А. Влияние интоксикации ацетатом свинца самцов белых крыс на функционирование нервной системы их потомства. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(10): 972-975. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-10-972-975>

**Для корреспонденции:** Соседова Лариса Михайловна, доктор мед. наук, проф., зав. лаб. биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ ВСИМЭИ, проф. каф. экологии и безопасности деятельности человека Ангарского государственного технического университета. E-mail: [sosedlar@mail.ru](mailto:sosedlar@mail.ru)

Sosedova L.M.<sup>1,2</sup>, Kapustina E.A.<sup>1</sup>, Vokina V.A.<sup>1</sup>

### THE INFLUENCE OF THE LEAD INTOXICATION OF MALE ALBINO RATS ON THE FUNCTIONING OF THE NERVOUS SYSTEM OF THEIR OFFSPRING

<sup>1</sup>East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation;

<sup>2</sup>Angarsk State Technical University, Angarsk, 665835, Russian Federation

**Introduction.** Lead is one of the priority factors of the environment, highly hazardous to human health and causing the greatest concern due to the accumulation in the environment. The paper presents the results of the studying the influence of lead on genotoxicity and motor activity of posterity of white rats obtained from males exposed to lead acetate.

The aim of the study was to explore the effects of lead acetate action on the behavior of the offspring of the first two generations of male albino rats and to reveal the genotoxic effect.

**Material and methods.** Male albino rats received daily lead acetate with drinking water for 7 weeks (60 mg/kg). Obtained after mating with intact females first generation offspring (males) were tested in an “open field” and the presence of DNA comets in the sex cells of the testes and nervous tissue was determined. Then the males were exposed to lead acetate in the same dose and after mating with intact females, the male offspring of the second generation was tested according to a similar scheme. In all animals receiving a lead, its content in blood and testes was determined.

**Results.** The results of the conducted research showed that under the influence of lead acetate on male rats, the transgenerational effect was manifested in animals of the first two generations in the form of changes in the structure of behavior having a different orientation - a decrease in motor and research activity in the first generation and an increase in the second generation. The DNA comet study revealed no DNA damage in sperm cells in animals exposed to lead neither in their offspring. Along with this, the results of the study of the degree of DNA damage in animal brain cells showed a significant increase in DNA damage in the first generation after the exposure to lead.

**Discussion.** The effect of lead acetate on adult male albino rats leads to the formation of disturbances in motor and research component of behavior and also causes an increase in DNA damage in brain cells in first and second generations.

**Key words:** lead; white rats; the posterity of rats; motor activity; DNA comets.

**For citation:** Sosedova L. M., Kapustina E. A., Vokina V. A. The influence of the lead intoxication of male albino rats on the functioning of the nervous system of their offspring. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2018; 97(10): 972-975. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-10-972-975>

**For correspondence:** Larisa M.Sosedova, MD, Ph.D., DSci., Professor, Head of Laboratory of biomodeling and translational medicine of the East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation. E-mail: [sosedlar@mail.ru](mailto:sosedlar@mail.ru)

**Information about authors:** Sosedova L.M. <http://orcid.org/0000-0003-1052-4601>;

Vokina V.A. <http://orcid.org/0000-0002-8165-8052>; Kapustina E. A. <http://orcid.org/0000-0002-2803-4048>.

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

*Acknowledgment.* The study had no sponsorship. The work was carried out according to the plan of research in the framework of the state task.

Received: 12 July 2018

Accepted: 18 October 2018

## Введение

Следствием повсеместного загрязнения окружающей среды тяжёлыми металлами является дестабилизация природных экосистем, рост заболеваемости населения. Наряду с ртутью свинец назван одним из приоритетных факторов среды обитания, высокоопасных для здоровья человека и вызывающих наибольшую обеспокоенность, обусловленную накоплением в окружающей среде [1, 2]. По оценкам ВОЗ, воздействие свинца приводит к 143 000 смертям в год [3]. В современной литературе значительное внимание уделяется влиянию негативных факторов окружающей среды в пренатальный период, следствием чего может являться возрастание неврологической и соматической патологии в популяции. Широко изучаются отдалённые последствия повреждающего действия свинца на формирующийся головной мозг в эмбриогенезе и в раннем постнатальном периоде развития [4–8]. Основным направлением исследований является влияние свинца на поведение и биохимический статус потомства первого поколения. Однако работы, посвящённые изучению отдалённых последствий воздействия свинца на потомство первого и второго поколений, немногочисленны и имеют противоречивый характер [9–12]. Практически отсутствуют работы, посвящённые повторному воздействию токсиканта на взрослых особей, родители которых подвергались свинцовой интоксикации. Важность таких исследований является неоспоримой при решении социальных и медико-демографических вопросов трудоустройства.

Для решения проблем отдалённых последствий весьма перспективным направлением является экспериментальное биомоделирование. При этом наиболее удобно использовать в опытах не линейных, а беспородных белых крыс, способных к быстрому воспроизводству в условиях стандартных вивариев, не требующих особого содержания и обслуживания. И, наконец, основное преимущество беспородных лабораторных животных заключается в разнообразии их генотипов и фенотипических проявлений, что даёт возможность проанализировать ответную реакцию организма в целом, а не отдельно взятого органа, системы или клетки-мишени. Особенно важно это при изучении воздействия факторов окружающей среды, в том числе сочетанного или комплексного, когда проявляется полиорганный многообразие биологических эффектов [13]. В этой связи нами была поставлена задача исследовать на беспородных белых крысах-самцах эффекты действия ацетата свинца на поведение потомства первых двух поколений и выявить генотоксический эффект.

## Материал и методы

Экспериментальные исследования проведены на базе вивария ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» на 60 беспородных белых крысах-самцах и 40 самках массой 240–280 г. Животные содержались в специальном помещении с 12-часовым светлым/тёмным циклом, регулируемой температурой ( $22 \pm 3^\circ\text{C}$ ) и влажностью, со свободным доступом к чистой водопроводной воде и пище, включающей в себя все необходимые витамины и микроэлементы. Все исследования на животных были проведены в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей (Страсбург, 1986), а также «Правил лабораторной практики» (приказ Минздрава от 23 августа 2010 г. № 708н). На проведение исследований получено разрешение Локального этического комитета (протокол № 5 от 14.11.12 г.). Все процедуры по рутинному уходу за животными выполняли в соответствии со стандартными операционными процедурами лаборатории.

Моделирование свинцовой интоксикации у белых крыс-самцов осуществляли путём добавления раствора ацетата свинца в питьевую воду. В течение семи недель ежедневно каждое животное получало по 60 мг/кг в пересчёте на свинец (группа «опыт + Pb») [9]. После окончания экспозиции проводили обследование, которое на всех этапах включало в себя

тестирование двигательной активности в «открытом поле», оценку генотоксических эффектов в ткани головного мозга и семенников методом ДНК-комет [14]. В зависимости от степени повреждения ДНК, изучаемые клетки условно распределяли следующим образом: без повреждения (% ДНК в «хвосте» от 0 до 1); с незначительной поврежденностью (% ДНК в «хвосте» от 1,1 до 10); со значительной поврежденностью (% ДНК в «хвосте» от 10,1 до 30); с признаками апоптоза (% ДНК в «хвосте» более 30). В группе сравнения животные получали обычную питьевую воду. Сразу после окончания свинцовой экспозиции и обследования крыс-самцов подсаживали к интактным самкам (1 : 3) для получения потомства первого поколения (1П). В возрасте трёх месяцев крысам-самцам 1П проводили обследование (группа «1П опыт»), с последующей экспозицией ацетатом свинца в аналогичной дозе, по окончании которой их повторно обследовали (группа «1П+Pb опыт»). После чего для получения потомства второго поколения (2П) крыс-самцов 1П подсаживали к интактным самкам (1 : 3). В дальнейшем из полученного потомства в эксперимент отбирали только самцов. В возрасте трёх месяцев проводили обследование животных второго поколения (группа «2П опыт»). Так, на каждом этапе обследования была сформирована соответствующая группа контроля: «контроль», «1П контроль», «1П+Pb контроль», «2П контроль». В каждой опытной и контрольной группе содержалось по 10 животных. Выведение животных из экспериментов осуществляли декапитацией под лёгким эфирным наркозом. В опытных и контрольных группах со свинцовой экспозицией оценивали его содержание в крови и ткани семенников атомно-абсорбционным методом с использованием спектрометра с графитовым атомизатором (AASuO 240Z, Agilent Technologies, США) [15]. Исследования выполнены научным сотрудником лаборатории аналитической экотоксикологии и биомониторинга канд. биол. наук Л.Г. Лисецкой. Для статистической обработки результатов использовали пакет прикладных программ «Statistica 6.0» (StatSoft) (лицензия № AXXR004E642326FA). Результаты исследования представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона ( $Me (LQ-UQ)$ ). Для сравнений количественных показателей использовали непараметрический метод  $U$ -критерий Манна – Уитни. Нулевые гипотезы об отсутствии различий между группами отвергали при достигнутом уровне значимости соответствующего статистического критерия  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

Анализ результатов тестирования в «открытом поле» показал нарушение структуры поведения животных первого и второго поколений. Так, характеризую в целом поведение опытных особей 1П при тестировании в половозрелом возрасте до экспозиции свинцом, следует отметить снижение как двигательной, так и исследовательской активности. Об этом свидетельствовало снижение числа актов «локомоции», «обнюхивания» и «стойки с упором» (табл. 1).

При воздействии свинцом на первое поколение сохранялось снижение двигательной активности животных по сравнению с группой контроля, о чём свидетельствовало статистически значимое повышение числа акта «сидение» ( $p = 0,04$ ), а также тенденция к сокращению актов «локомоция» и «обнюхивание».

Обследование животных второго поколения (группа «2П опыт») выявило возрастание двигательной активности по сравнению с соответствующей контрольной группой, у крыс статистически значимо повысилось число пересечённых квадратов на 2/3 поля. В целом по группе повышение числа большинства поведенческих актов имело тенденцию к возрастанию. В данном случае наиболее информативными явились результаты анализа активности по временным интервалам тестирования. Так, на второй минуте тестирования средняя длительность локомоций у опытных крыс группы 2П была статистически значимо выше, чем в контроле – 6(4–7) и 4(3–5) с, соответственно ( $p = 0,04$ ), в третьем вре-

Таблица 1

Результаты тестирования животных в открытом поле, Me (Q25–Q75)

Поведенческие акты	Вариант исследования, группа					
	«1П»		«1П+Pb»		«2П»	
	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль
Локомоции	12 (8–14)*	13 (11–17)	5 (4–9)	7 (3–10)	15 (14–18)	14 (9–17)
Сидение	1 (1–2)	1 (0–2)	4 (2–5)*	2 (1–4)	1 (1–2)	2 (1–3)
Обнюхивания	13 (10–15)*	15 (12–17)	9 (7–12)	11 (6–11)	18 (17–19)	15 (8–21)
Стойки с упором	4 (1–5)**	5 (3–8)	1 (0–2)	1 (0–2)	9,5 (6–13)	6 (3–12)
Вертикальные стойки	1 (0–2)	1 (0–2)	0 (0–0)	0 (0–0)	2 (0–2,5)	1 (0–2)

Примечание. \* – различия статистически значимы по сравнению с контролем при  $p < 0,05$ ; \*\* – различия имели характер тенденции при сравнении с контролем.

менном интервале у данных особей статистически значимо увеличено количество локомоций при сравнении с контролем – 4 (2–5) и 2 (0–3), соответственно ( $p = 0,03$ ). Количество актов «обнюхивание» у особей данной группы встречалось чаще в 2 раза и составило 4,5 (3,0–5,5), в контроле – 2,0 (1,0–4,0),  $p = 0,03$ , что является показателем повышенной исследовательской активности.

Результаты исследования генетического статуса клеток головного мозга и семенников методом ДНК-комет, а также содержания свинца в тканях животных представлены в табл. 2.

Уровень ДНК-повреждений в половых клетках животных всех наблюдаемых групп не имел статистически значимых отличий по сравнению с соответствующими группами контроля. При сравнении доли половых клеток с ДНК-повреждениями во всех группах животных статистически значимых различий не выявлено. Особый интерес представляло определение ДНК-повреждений в группе «опыт+Pb», т. к. у данных крыс обнаружено значимое повышение содержания свинца в ткани семенников. Однако и в этом случае не выявлено ДНК-повреждений в половых клетках, отличных от контроля. В 85–98% клеток повреждения ДНК были незначительны либо отсутствовали. Наибольшее число клеток со значительными повреждениями обнаружены в группах «1П опыт», «1П+Pb опыт», их количество составляло 8,5 и 9,8% соответственно. Апоптоз-положительные клетки выявлены в группах животных, подвергавшихся воздействию свинца («опыт+Pb», «1П+Pb») и в группе «1П опыт», их количество составило 0,1; 0,82 и 0,26% соответственно.

В то же время анализ клеток головного мозга крыс показал значимое превышение степени поврежденности ДНК группе «1П+Pb» по сравнению с контрольной группой. При этом наибольшее количество клеток со значительными повреждениями ДНК встречались в группах «1П+Pb опыт» и «2П опыт» и составляли соответственно 60,9 и 26,8%.

Обсуждение

Результаты проведённого исследования выявили трансгенерационный эффект воздействия ацетата свинца, который прослеживался у потомства двух поколений в виде изменений структуры поведения, имеющих разную направленность, – снижение двигательной и исследова-

вательской активности в первом поколении и повышение во втором поколении. Многочисленные публикации подтверждают изменения адекватного видоспецифического поведения животных при воздействии свинца в неонатальный или ранний постнатальный период. Показано, что введение беременным крысам нитрата свинца приводит к формированию стойких сохраняющихся в отдалённом периоде изменений морфологических, гистохимических, биохимических показателей развития головного мозга, а также активности в нервной ткани нейротрансмиттеров, угнетению антиоксидантной активности и нейритного роста *in vitro*, что может обуславливать нарушения поведения и когнитивных способностей потомства в половозрелом возрасте [16–18]. Показатели высшей нервной деятельности у пренатально затравленных животных отличались увеличением времени и числа движений, выходов в открытые и закрытые рукава, а также свешиваний с платформы, то есть повышением уровня их двигательной активности. Авторы предположили, что механизм возникновения повреждений

мозга обусловлен прямым токсическим действием свинца или явлением эмбрионального программирования как результат пренатального воздействия токсиканта на развивающийся мозг [10]. Возникающие нарушения двигательной активности связывают с нарушением ассоциативного функционального взаимодействия структур головного мозга, снижением пластичности мозговых структур и адаптивных способностей организма [19]. При этом неблагоприятный эффект токсиканта проявляется быстрее у животных с низкой двигательной активностью и высоким содержанием свинца в ткани головного мозга [20, 21]. Следует заметить, что в большинстве литературных источников эффекты воздействия свинца изучали на материнском организме или на их потомстве в ранний период жизни, в то время как в проведённых нами исследованиях ацетатом свинца воздействовали на крыс-самцов и их потомство.

Известно, что токсические свойства свинца опосредованы его способностью индуцировать оксидативный стресс, что включает генерирование активных форм кислорода или азота, нарушает баланс между подавлением и образованием свободных радикалов, вызывая истощение антиоксидантных резервов организма [22–26]. Установлено, что нарушение баланса антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов в ткани мозга при воздействии свинца может длительно сохраняться и в постконтактном периоде [27]. Этот токсикант снижает уровень глутатиона, непосредственно связываясь с тиоловыми группами и ингибирует глутатионредуктазу, также стимулирует перекисное окисление липидов мембраны путём связывания с фосфатидилхолином, вызывая изменения её свойств [28].

В проведённых нами экспериментах, несмотря на накопление свинца в ткани семенников, не выявлено повреждения ДНК в половых клетках семенников ни у экспонированных животных, ни у их потомства. Результаты нашего эксперимента согласуются с данными литературы. Так, F.Díaz-Barriga et al. (2002) по окончании ингаляционной затравки ацетатом свинца в концентрации 0,0068 мг/мл в течение 1 часа дважды в неделю (в целом 7 ингаляций) не обнаружили статистически значимого повреждения ДНК в клетках семенников мышей линии CD-1 при использовании метода ДНК-комет [29].

В то же время при исследовании головного мозга у потомства первого поколения после свинцовой экспозиции нами выявлено увеличение

Таблица 2

Значения степени поврежденности ДНК в ткани головного мозга и семенников крыс. Содержание свинца в крови и ткани семенников, Me (Q25–Q75)

Исследованные органы	Вариант исследования, группа			
	«+Pb»	«1П»	«1П +Pb»	«2П»
<i>Повреждённость ДНК, %</i>				
Головной мозг	–	<u>0,64 (0,12–1,91)</u> 0,20 (0,02–2,18)	<u>15,54 (10,38–24,84)*</u> 7,54 (4,98–11,23)	<u>6,19 (0–37,80)</u> 5,81 (0–32,90)
Половые клетки семенников	<u>0,08 (0,01–2,72)</u> 0,14 (0,01–1,12)	<u>0,05 (0,02–2,52)</u> 0,12 (0,01–1,37)	<u>0,15 (0,03–2,09)</u> 0,23 (0,03–2,0)	<u>0,2 (0,01–1,91)</u> 0,15 (0,01–1,02)
<i>Содержание свинца в тканях</i>				
Кровь, мг/см <sup>3</sup>	<u>47,1 (36,4–63,8)*</u> 0,7 (0,4–1,0)	–	<u>39,4 (33,2–52,4)*</u> 1,8 (1,6–1,8)	–
Семенники, мг/кг	<u>5,3 (3,4–6,4)*</u> 1,4 (1,0–2,2)	–	<u>3,3 (1,9–4,6)</u> 1,4 (1,1–1,5)	–

Примечание. В числителе – показатели опытной группы, в знаменателе – показатели контрольной группы; \* – различия статистически значимы по сравнению с контролем при  $p < 0,05$ .

частоты встречаемости ДНК-повреждений, что свидетельствует о генотоксическом эффекте в клетках головного мозга на фоне повышенного содержания свинца в крови. Существует теория о возможности возникновения нарушений метилирования ДНК при воздействии металлов, в том числе и свинца, вызывающих окислительный стресс в организме. Окислительные повреждения ДНК, изменяя взаимодействие ДНК и метилтрансфераз, могут привести к эпигенетическим последствиям [30]. В исследованиях A. Sen et al. предположено, что воздействие свинца на материнский организм во время беременности влияет на статус метилирования ДНК половых клеток плода, что приводит к эпигенетическим изменениям, которые обнаруживаются в последующих поколениях [11, 12].

В наших исследованиях показано, что воздействие ацетата свинца приводит к поврежденности ДНК в клетках головного мозга, причём значительные повреждения ДНК встречались как в первом, так и во втором поколении. Таким образом, ацетат свинца при воздействии на отцовский организм вызывает генотоксический эффект у потомства.

Следует отметить, что в настоящем эксперименте экспозиция ацетатом свинца мужских родительских особей продолжалась около 50 дней, т. е. в течение полного цикла сперматогенеза у крыс. В связи с этим, по нашему мнению, полученные эффекты могут порождены эпигенетическими нарушениями при формировании новых половых клеток во время воздействия свинца, приводящими к специфическим изменениям отдельных участков хромосом и в дальнейшем к функциональным различиям экспрессии генов у потомства.

## Заключение

Оценивая в целом полученные результаты экспериментальных исследований можно заключить, что воздействие ацетата свинца на взрослых особей-самцов белых крыс приводит к формированию нарушений двигательного и исследовательского компонента поведения, а также вызывает нарастание поврежденности ДНК в клетках головного мозга у потомства первого и второго поколения. При этом повторное воздействие ацетата свинца на взрослых особей первого поколения, полученных от самцов со свинцовой интоксикацией, усугубляет вызванные им нарушения.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Работа выполнялась по плану НИР в рамках государственного задания.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

(пп. 1, 6, 11, 12, 17, 18, 24–30 см. References)

- Корбакова А.И., Сорокина Н.С., Молодкина Н.Н., Ермоленко А.Е., Веселовская К.А. Свинец и его действие на организм (обзор литературы). *Мед. труда*. 2001; 5: 29-34.
- Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ). Информационный бюллетень № 379. Сентябрь 2013 г.
- Зайцева Н.В. Свинец в системе мать-новорожденный как индикатор опасности химической нагрузки в регионах экологического неблагополучия. *Гигиена и санитария*. 2002; 4: 45-46.
- Шубина, О. С., Киреева Ю. В. Влияние свинцовой интоксикации на морфофункциональное состояние системы плацента плод. *Вестник ОГУ*. 2008; 88 (6): 118-21.
- Рыжавский, Б. Я., Михайлов В.И., Ю. И. Фельдшеров, Г. Г. Обухова Влияние введения свинца беременным крысам на головной мозг их потомства (отдаленные последствия). *Бюллетень эксперим. биол. и медицины*. 2000; 1:28-30.
- Грызлова Л.В., Киреева Ю.В., Шубина О.С. Влияние свинца на потомство белых крыс. *Успехи совр. естествознания*. 2006; 5: 68-9.
- Явербаум П. М. Общие вопросы токсического действия свинца. Иркутск: Иркутский гос. ун-т; 2006.
- Белолобская, Д. С., Рыжавский Б. Я., Лебедько О. А., Баранова С.Н. Влияние введения свинца беременным крысам на головной мозг их потомства: отдаленные последствия. *Морфология*. 2007; 1: 27-30.
- Рукавишников В.С., Соседова Л.М. Совершенствование методических подходов к экспериментальным исследованиям в области медицины труда. *Мед. труда и пром. экология*. 2013; 3:1-6.
- Дурнев А.Д., Жанатаев А.К., Анисина Е.А., Сиднева Е.С., Никитина В.А., Оганесянц Л.А., и др. Применение метода щелочного гелеэлектрофореза изолированных клеток для оценки генотоксических свойств природных и синтетических соединений. *Метод. Рекомендации*. М.; 2006.
- Дорогова В.Б., Лисецкая Л.Г., Журба О.М. Атомно-абсорбционный анализ микроэлементов в биосредах и метрологические основы контроля аналитических работ. *Методические указания*. Иркутск: Изд-во ГИУВ; 1999.
- Кравцов А.А., Шурыгина А.Я., Шурыгина Л.В., Злищева Л.И., Абрамова Н.О., Хаспеков Л.Г. Пренатальное воздействие ацетата свинца на антиоксидантную глутатионовую систему головного мозга новорожденных крысят in vivo и на нейритный рост in vitro. *Нейрохимия*. 2009; 26 (3): 225-31.
- Гамма Т.В., Катюшина О.В., Коренюк И.И., Хусаинов Д.Р., Колотилова О.И., Черетаев И.В. Модификация поведения крыс при интоксикации организма тяжелыми металлами. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012; 15 (57): 341-44.
- Хлущевская О.А. Возрастные особенности адаптации организма к воздействию свинца. *Deutschland: Lap. Lambert Academic Publishing*; 2014.
- Хлущевская О.А., Химич Г.З. Механизмы нейротоксичности свинца. *Вестник Караганд. универ*. 2007; 46 (2):34-9.
- Гнидой И.М. Состояние ПОЛ и тио-дисульфидной системы у детей при воздействии свинца в низких дозах. *Токсикологический вестник*. 2000; 3:27-9.
- Трахтенберг И.М. Влияние свинца на развитие окислительного стресса. *Токсикологический вестник*. 2002; 3:22-6.

## References

- Budd P., Montgomery J., Evans J., Barreiro B. Human tooth enamel as a record of the comparative lead exposure of prehistoric and modern people. *Sci. Total Environ*. 2000; 263: 1-10.

- Korbakova A.I., Sorokina N.S., Molodkina N.N., Ermolenko A.E., Veselovskaya K. A. Lead and its effect on the body (literature review). *Med. truda*. 2001; 5: 29-34. (in Russian)
- Vsemirnaya Organizatsiya Zdravookhraneniya (VOZ). Informatsionnyy byulleten. 379. Sentyabr' 2013. (in Russian)
- Zajceva N.V. Lead in the mother-newborn system as an indicator of the danger of chemical load in the regions of ecological trouble. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2002; 4: 45-46. (in Russian)
- Shubina, O. S., Kireeva Yu. V. Influence of lead intoxication on the morphofunctional state of the fetus placenta system. *Vestnik OGU*. 2008; 88 (6): 118-21. (in Russian)
- Kasuba, V., Rozgaj R., Varnai V. M., Piasek M. Lead acetate genotoxicity in suckling rats. *Toxicol. Lett*. 2001; 123: 117.
- Ryzhavskiy, B. Ya., Mikhaylov V.I., Yu. I. Fel'dsherov, G. G. Obukhova The impact of the introduction of lead to pregnant rats on the brain of their offspring (delayed consequences). *Byulleten' ehksperim. biol. i mediciny*. 2000; 1:28-30. (in Russian)
- Gryzlova L.V., Kireeva Yu.V., Shubina O.S. The effect of lead on the offspring of albino rats. *Uspekhi sovr. estestvoznaniya*. 2006; 5: 68-9. (in Russian)
- Yaverbaum P. M. General questions about the toxic effects of lead. Irkutsk: Irkutsk State university; 2006. (in Russian)
- Belolyubskaya, D. S., Ryzhavskiy B. Ya., Lebed'ko O. A., Baranova S.N. Effect of lead on pregnant rats on the brain of their offspring: long-term consequences. *Morfologiya*. 2007; 1: 27-30. (in Russian)
- Sen A., Heredia N., Senut M.-C., Land S. J., Hollocher K. T., Lu X., et al. Multigenerational epigenetic inheritance in humans: DNA methylation changes associated with maternal exposure to lead can be transmitted to the grandchildren. *Scientific Reports*. 2015; 5: 1-10. DOI: 10.1038/srep14466.
- Sen A., Land S., Dereski M. O., Ruden D. M. Early life lead exposure causes gender-specific changes in the DNA methylation profile of DNA extracted from dried blood spots. *Epigenomic*. 2015; 7(3):379-93. DOI: 10.2217/epi.15.2.
- Rukavishnikov V.S., Sosedova L.M. Improvement of methodological approaches to experimental research in the field of occupational medicine. *Med.truda i prom.ekologiya*. 2013; 3:1-6. (in Russian)
- Durnev AD, Zhanataev AK, Anisina EA, et al. Primeneniye metoda shchelochnogo gel'-elektroforeza izolirovannykh kletok dlya otsenki genotoksicheskikh svoystv prirodnykh i sinteticheskikh soedinenii: Metod. rekomendatsii. Moscow; 2006. (In Russ.)
- Dorogova, V.B., Lisetskaya L.G., Zhurba O.M. Atomic absorption analysis of trace elements in biological media and metrological basis of the control of analytical work. *Methodical instructions*. Irkutsk: Izd-vo GIUV; 1999. (in Russian)
- Kravtsov A.A., Shurygina A.Ya., Shurygina L.V., Zlishcheva L.I., Abramova N.O., Khaspekov L.G. Prenatal effects of lead acetate on the antioxidant glutathione system of the brain of newborn rats in vivo and on neurite growth in vitro. *Neurochemical Journal*. 2009; 26 (3): 25-31. (in Russian)
- Bock J., Murmu M. S., Biala Y., Weinstock M., Braun K. Prenatal stress and neonatal handling induce sex-specific changes in dendritic complexity and dendritic spine density in hippocampal subregions of prepubertal rats. *Neuroscience*. 2011; 193:34-43.
- Gamma T.V., Katyushina O.V., Korenyuk I.I., Khusainov D.R., Kolotilova O.I., Cheretaev I.V. Modification of rat behavior during intoxication with heavy metals. *Tavricheskyy mediko-biologicheskyy vestnik*. 2012; 15 (57): 341-44. (in Russian)
- Khlushchevskaya O.A. Age features of adaptation of organism to influence of lead. *Deutschland: Lap. Lambert Academic Publishing*; 2014. (in Russian)
- Khlushchevskaya O.A., Khimich G.Z. Mechanisms of neurotoxicity of lead. *Vestnik Karagand. univer*. 2007; 46 (2):34-9. (in Russian)
- Chou D.W. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron*. 1988; 1:623-34.
- Gnidoy I.M. Condition of the SEX and thior-disulfide system in children exposed to lead at low doses. *Toksikologicheskyy vestnik*. 2000; 3:27-9. (in Russian)
- Trakhtenberg I.M. Influence of lead on the development of oxidative stress. *Toksikologicheskyy vestnik*. 2002; 3:22-6. (in Russian)
- Stohs S.J., Bagchi D. Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. *Free. Radic. Biol. Med*. 1995; 18(2): 321-336.
- Heydari A. Effects of short-term and subchronic lead poisoning on nitric oxide metabolites and vascular responsiveness in rat. *Toxicol. Lett*. 2006; 166(1):88-94.
- Hoffman D.J., Health A. Phosphorus amendment reduces hepatic and renal oxidative stress in mallards ingesting lead-contaminated sediments. *Toxicol. environm*. 2006; 11:1039-53.
- Correa M. Effect of chronic lead administration on ethanol-induced locomotor and brain catalase activity. *Alcohols*. 1999; 1:43-9.
- Gillis, B. S., Arbivava Z., Gavin I. M. Analysis of lead toxicity in human cells. *Genomics*. 2012; 13: 344-55.
- Diaz-Barriga F., Mejia J., Rojas E. del Castillo. Genotoxicity induced in CD-1 by inhaled lead: differential organ response. *Mutagenesis*. 2002; 17(1): 55-61.
- Wright R. O., Schwartz J, Wright R. J., Bollati V., Tarantini L., Park S. K. et al. Biomarkers of lead exposure and DNA methylation within retro transposons. *Environment.al Health Perspectives*. 2010; 118(6): 790-95.