



RS Global
Journals

Scholarly Publisher
RS Global Sp. z O.O.
ISNI: 0000 0004 8495 2390

Dolna 17, Warsaw, Poland 00-773
Tel: +48 226 0 227 03
Email: editorial_office@rsglobal.pl

JOURNAL	World Science
p-ISSN	2413-1032
e-ISSN	2414-6404
PUBLISHER	RS Global Sp. z O.O., Poland
ARTICLE TITLE	MORPHOLOGY OF THE HEART IN THE DELAYED PERIOD OF EXPOSURE TO LOW DOSES OF LEAD
AUTHOR(S)	Pataraiia Giorgi, Mermanishvili Tatiana, Tchatchia Grigol, Tchaturidze Nana
ARTICLE INFO	Pataraiia Giorgi, Mermanishvili Tatiana, Tchatchia Grigol, Tchaturidze Nana. (2024) Morphology of the Heart in the Delayed Period of Exposure to Low Doses of Lead. <i>World Science</i> . 3(85). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30092024/8219
DOI	https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30092024/8219
RECEIVED	04 August 2024
ACCEPTED	14 September 2024
PUBLISHED	18 September 2024
LICENSE	 This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License .

© The author(s) 2024. This publication is an open access article.

MORPHOLOGY OF THE HEART IN THE DELAYED PERIOD OF EXPOSURE TO LOW DOSES OF LEAD

Pataraiia Giorgi

Associate Professor, Tbilisi State University, Georgia

Mermanishvili Tatiana

Associate Professor, Georgian University of Physical Medicine and Sports, Georgia

Tchatchia Grigol

doctoral student, Tbilisi State University, Georgia

Tchaturidze Nana

doctoral student, Tbilisi State University, Georgia

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30092024/8219

ARTICLE INFO

Received: 04 August 2024

Accepted: 14 September 2024

Published: 18 September 2024

KEYWORDS

Lead, Exposure, Hart, Low Doses, Delayed Effects.

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the delayed effects of low doses of lead exposure on the hart using an original experimental model for studying the delayed effects. Analysis of the obtained morphological picture revealed structural abnormalities affecting both the muscular and stromal-vascular components. The degree of damage is in direct correlation with the received dose of lead. The above indicates that lead loading, even in low doses, is accompanied by structural abnormalities in the heart even after a long time. Most likely, this is due to the ability of lead to accumulate in the body and remain there for a long time. Vascular disorders play a certain, if not the main, role in the damage to muscle cells. However, the presence of a complex mechanism, which also implies primary damage to cardiomyocytes under the influence of lead, cannot be ruled out. Due to the properties of lead and its impact on the body, and also due to the fact that it is impossible to stop the spread of lead in nature, it is important, along with the study of the mechanisms and results of lead exposure, to find prophylactic means that displace lead ions from the body and regulate metabolism, which is affected by their activity.

Citation: Pataraiia Giorgi, Mermanishvili Tatiana, Tchatchia Grigol, Tchaturidze Nana. (2024) Morphology of the Heart in the Delayed Period of Exposure to Low Doses of Lead. *World Science*. 3(85). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30092024/8219

Copyright: © 2024 Pataraiia Giorgi, Mermanishvili Tatiana, Tchatchia Grigol, Tchaturidze Nana. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Введение.

Сердечно-сосудистые заболевания, различаясь по частоте среди различных групп населения, тем не менее, во всем мире являются основной причиной смертности [14]. По мнению многих авторов, популяционные различия в частоте сердечно-сосудистых заболеваний могут быть объяснены различной степенью токсического воздействия окружающей среды [2; 33]. Общеизвестным токсикантом окружающей среды является свинец. Свинец представляет собой небiodeградирующий токсический элемент, который распространен в природе и широко используется людьми, вызывая значительное загрязнение окружающей среды и острую и хроническую интоксикацию организма. В настоящее время это является важной проблемой здравоохранения [10]. Нормативный уровень свинца, указанный Всемирной

организацией здравоохранения, составляет 0,01 мг/л [34]. Однако по мере расширения знаний о воздействии свинца на организм, становится ясно, что четкой безопасной границы свинцового воздействия не существует [31]. Несмотря на низкие количества абсорбируемого свинца, он накапливается в организме [7].

Одной из важнейших сфер исследования токсичности свинца является исследование его воздействие на сердечно-сосудистую систему. Первые сведения о связи воздействия свинца и сердечно-сосудистых заболеваний появились еще в 19-ом веке [13; 15], однако роль свинца в развитии этих заболеваний до сих пор не раскрыта.

Предполагается, что воздействием свинца объясняется увеличение частоты таких нарушений, как гипертензия, органические сердечные заболевания и болезни периферических артерий, в том числе атеросклероз [22].

Была исследована смертность от сердечно-сосудистых заболеваний среди профессионального населения и указывалось на существование латентного периода [16], а также, что смертность от ишемической болезни сердца [28] была выше среди работников с наибольшим количеством лет работы [21; 16].

Исследование воздействия свинца на сердечно-сосудистую систему подтверждает наличие положительной связи уровня свинца в крови и артериального давления [21].

Многочисленные экспериментальные исследования на животных дали неопровержимые доказательства того, что хроническое воздействие низких концентраций свинца приводит к артериальной гипертензии, которая сохраняется в течение длительного времени после прекращения воздействия свинца [29]. В то же время точные механизмы этого эффекта пока неизвестны [21]. В качестве потенциальных механизмов рассматривается снижение функции почек при воздействии свинца, [8; 20] развитие оксидантного стресса [28; 30], стимуляция ренин-ангиотензивной системы [4; 26], снижение уровня оксида азота [5; 6; 9] и др.

Согласно литературным данным, растворенный в питьевой воде свинец вызывал у экспериментальных животных развитие атеросклероза [25; 19]. По мнению исследователей, это может быть вызвано артериальной гипертензией, снижением функции почек [8], индукцией оксидантного стресса [28; 30], воспалением [11] и дисфункцией эндотелия [30]. По мнению Ана Navas-Acien [2007], несмотря на то, что повышенное артериальное давление и дисфункция почек являются вероятными механизмами воздействия свинца на клинические проявления нарушения сердечно-сосудистой системы, в этом принимают участие и другие механизмы.

Таким образом, в медицинской литературе собрано немало фактов, свидетельствующих о поражении сердечно-сосудистой системы при свинцовой экспозиции. Тем не менее, по мнению исследователей, доказательства весомые, но для установления причинной связи недостаточные. Необходимо проведение дальнейших исследований для установления полной картины влияния свинца на заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистой патологии [21].

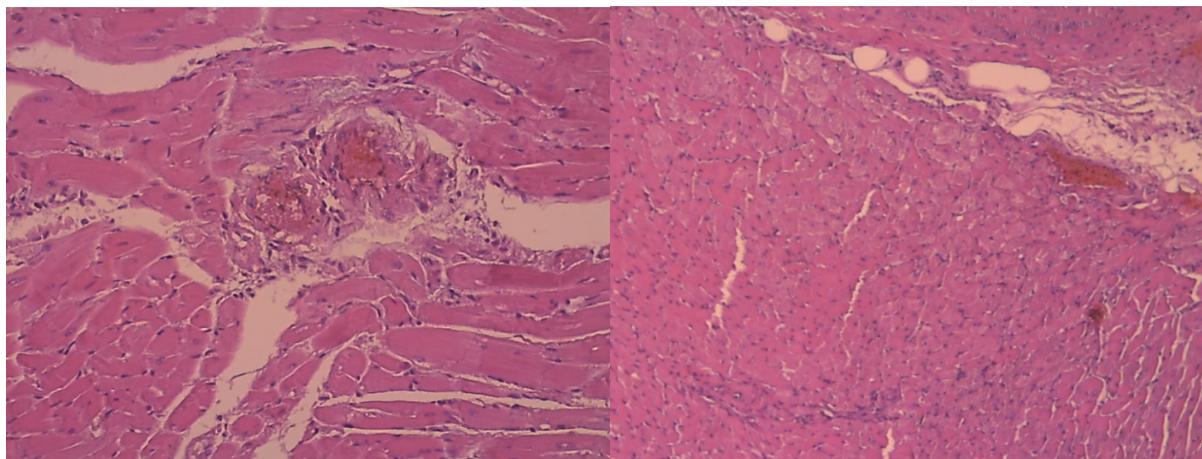
Материалы и методы.

Нами создана [23] оригинальная модель эксперимента по исследованию отдаленных последствий воздействия свинца. В основу модели положены данные сравнительного анализа пропорционального возрастного соотношения человека и белой беспородной лабораторной крысы. Установлено, что одна неделя жизни крысы соответствует одному году жизни человека, то есть один день жизни крысы равен 52 дням жизни человека. В качестве экспериментальных животных были выбраны 32 взрослые белые крысы разного возраста обоего пола. В ходе 180 дней эксперимента (что соответствуют примерно 25 годам жизни человека), в течение 35 дней (что соответствует примерно 5 годам жизни человека) подопытным животным давали питьевую воду, в которой растворяли лимонную кислоту свинца в дозах 1,5 мг/кг и 15 мг/кг, после чего животных переводили на обычный пищевой рацион на 145 дней (что соответствуют примерно 20 годам человеческой жизни). В ходе эксперимента мы руководствовались полным соблюдением «Руководства по этическому поведению при уходе и использовании животных», предоставленного Американской психологической ассоциацией. Экспериментальных животных усыпляли путем внутрибрюшного введения раствора ксилазина/кетамина, после чего

забирали материал для морфологического исследования. Для гистопатологического исследования материал обрабатывали стандартным методом обработки тканей. Срезы толщиной 2 мкм получали из блоков с помощью микротомы Leica RM2125RTS. Гистопатоморфологические изображения получали на микроскопе Leica DM2000. Материал подвергали стандартному методу электронно-микроскопического исследования. Ультратонкие срезы толщиной 30 нм были получены с использованием Ultramicrom Reichert-Jung Ultracut E. Для ультраструктурных исследований использовали электронный микроскоп Jem 100 SX.

Результаты исследования.

В эксперименте по выявлению изменений в сердечной мышце в отдаленном периоде после длительной нагрузки дозами свинца 1,5 мг/кг, при макроскопическом осмотре сердца экспериментальных животных видимых отклонений от нормы зафиксировано не было. Тем не менее, при исследовании под световым микроскопом был выявлен ряд структурных нарушений. В частности, отмечается неравномерное окрашивание кардиомиоцитов, с наличием ярко эозинофильных участков, некоторые клетки претерпевают вакуолизацию. Имеют место некротические изменения отдельных мышечных клеток, с замещением их гомогенной неструктурированной массой. Встречаются очаги локальной пролиферации стромы. Во многих участках в стенках артериол наблюдается плазморрагия, с нарушением их целостности и наличием гомогенного эозинофильного субстрата. Под интимой в небольшом количестве обнаруживаются воспалительные клетки. Просветы некоторых сосудов заполнены тромботическими массами с деструкцией прилежащих мышечных волокон. В некоторых участках отмечается нарушение целостности эндокарда, особенно в области клапанного аппарата, субэндокардиально присутствуют пенистые клетки, по-видимому, пенистые макрофаги.

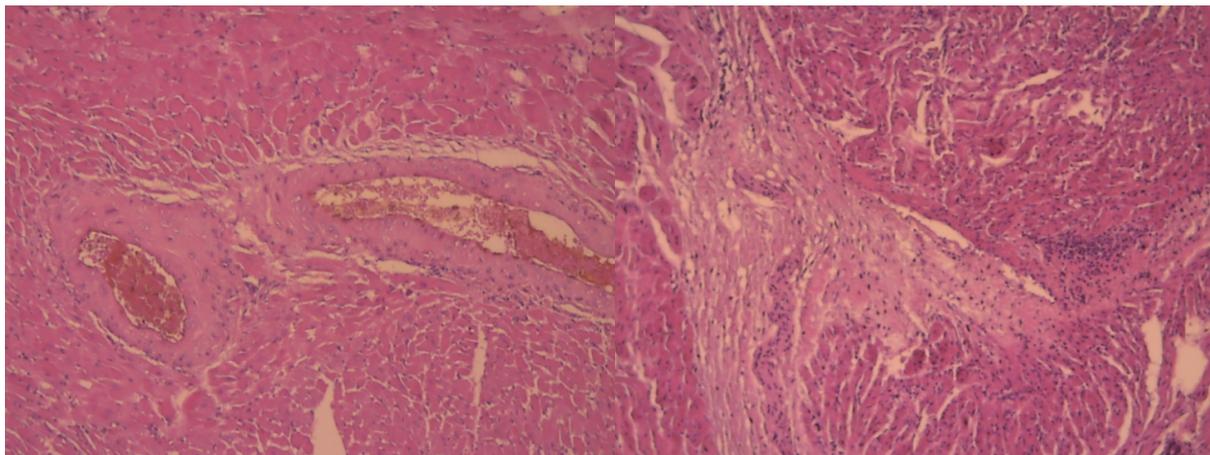


Левое фото. Стенки артериол неравномерные, в просветах видны пристеночные тромбы.

Отмечается пролиферация фибробластов (доза 1,5 мг/кг). Объектив 60.

Правое фото. Дезорганизация пучков кардиомиоцитов, очаговая дистрофия и некротические изменения отдельных мышечных клеток, с замещением их гомогенной неструктурированной массой (доза 1,5 мг/кг). Объектив 40.

При исследовании сердечной мышцы в отдаленном периоде после длительной нагрузки дозами свинца 15 мг/кг, макроскопически видимых отклонений от нормы не наблюдалось. Исследование под световым микроскопом выявило относительное увеличение стромально-мышечного соотношения, локальное уменьшение размеров кардиомиоцитов, участки их дезорганизации. Наблюдались возрастание сосудистого компонента, участки артериолосклероза, локальная субэндотелиальная воспалительная инфильтрация.



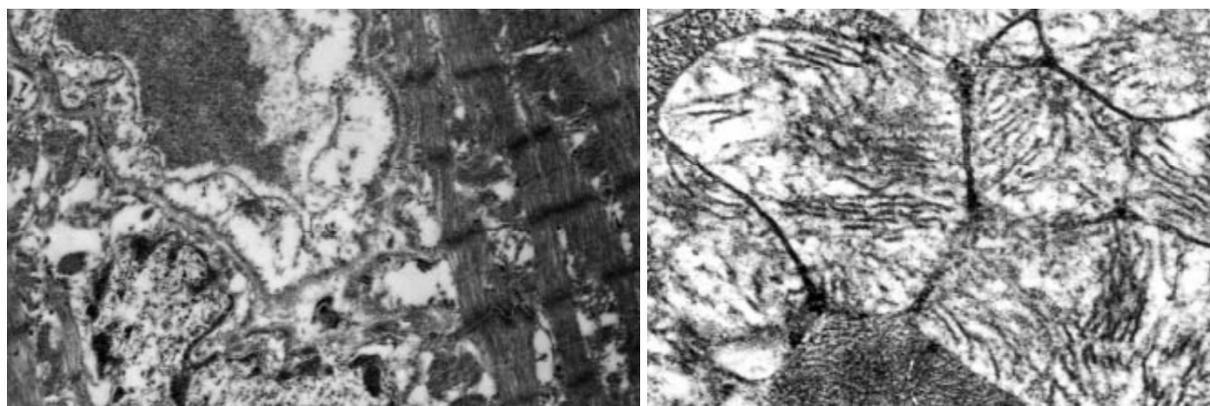
Левое фото. Стенки артериол неравномерные, склерозированные. Наблюдается локальное уменьшение размеров кардиомиоцитов, участки их дезорганизации (доза 15 мг/кг). Объектив 10.

Правое фото. Увеличение стромально-мышечного соотношения, локальное уменьшение размеров кардиомиоцитов, участки их дезорганизации. Отмечается артериолосклероз, очаговая воспалительная инфильтрация (доза 15 мг/кг). Объектив 10.

Еще более наглядно структурные нарушения были выявлены при электронно-микроскопическом исследовании. Электронно-микроскопическое исследование сердечной мышцы в условиях нагрузки 1,5 мг/кг ионами свинца выявило, что в просвете капилляров присутствуют одна или две эндотелиальные клетки. Они отличаются друг от друга электронно-оптической плотностью цитоплазматического матрикса - «светлых» клеток и клеток переходной плотности больше, чем «темных» клеток. Просвет капилляров неравномерный, отмечается адгезия эритроцитов к плазмолемме эндотелиоцитов. Эндотелиальный покров отечный, со стороны просвета в эндотелиоцитах отмечается наличие мелких пиноцитарных пузырьков и крупных везикул. В цитоплазме «светлых» клеток снижено количество органелл. Митохондрии претерпевают дистрофические изменения - они отечные, кристы дезорганизованы, в матриксе образуются полости. Ядра эндотелиоцитов отечные. Вблизи кариолеммы отмечается конденсация хроматина в виде крупных гранул. На обзорной электронограмме, на фоне отека внутриклеточного и межклеточного пространства, выявляются миоциты с дезорганизацией структуры и без нее. В области, окружающей сарколемму дезорганизованных кардиомиоцитов, митохондрии деформированы, их матрикс просветлен, кристы уменьшены в размерах. Кое-где встречаются вторичные лизосомы с электронно-плотным матриксом, отмечается наличие свободных рибосом и небольшого количества мелкозернистых полисом. Структура миофибрилл, в основном, сохранена. В прилежащей к ядру области образуется светлый участок, лишенный включений и органелл - видны небольшие количества мелких гранул гликогена.

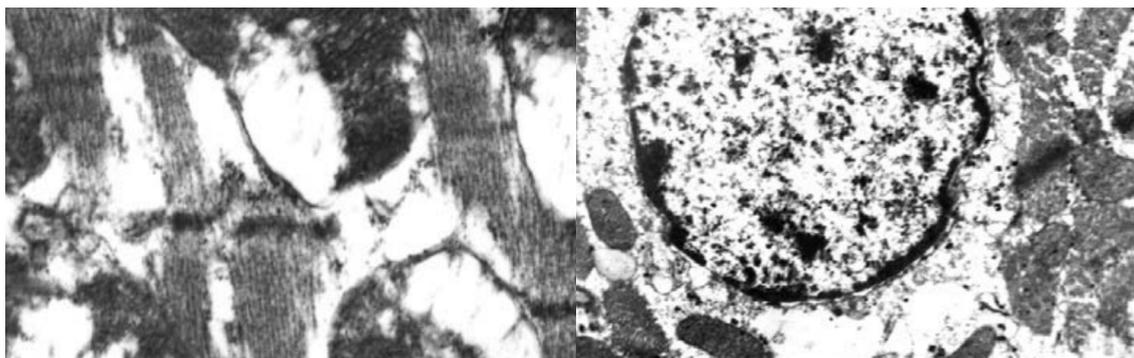
Ультраструктурное исследование сердечной мышцы в условиях нагрузки ионами свинца в дозе 15 мг/кг выявило неравномерность просвета капилляров. В просвете имеется множество слипшихся эритроцитов, связанных с плазмалеммой эндотелиоцитов. Цитоплазма удлинённых эндотелиоцитов сильно истончена, ядра полиморфны (имеют выпячивания и инвагинации различной формы). Вдоль кариолеммы и вокруг ядрышек отмечается конденсация хроматина в виде крупных зерен и глыбок. В отечных митохондриях наблюдаются серьёзные структурные нарушения - их кристы фрагментированы и в матриксе отмечаются светлые зоны. Одиночные митохондрии демонстрируют миелиноподобную дегенерацию, которая начинается с митохондриального полюса. В цитоплазме обращают на себя внимание гиперплазия зернистой эндоплазматической сети, расширение ее канальцев, увеличение количества везикул,

вакуолей и вторичных лизосом. В цитоплазме «светлых» клеток отмечается небольшое количество рибонуклеопротеиновых гранул, пиноцитарных везикул и микрофибриллярных элементов. В ядрах наблюдается конденсация хроматина в виде крупных глыбок. Число митохондрий увеличено, но их структурная организация значительно нарушена, в основном, снижено количество дезорганизованных крист. В матриксе митохондрий появляются светлые зоны. Площадь, занимаемая эндоплазматической сетью, увеличена, их мембраны частично дегранулированы. Следует отметить появление лизосом, других осмиофильных телец и вакуолей на разных стадиях функционирования. В ультраструктуре кардиомиоцитов выявлены глубокие деструктивные изменения. Наряду с участками полной дезорганизации миоцитов, встречаются менее поврежденные участки. Значительные нарушения наблюдаются в митохондриях, в которых преобладает разрушение внутренних мембран - в матриксе часто видны остатки разрушенных мембран, иногда наблюдается их полное вымывание. Такие митохондрии представляют собой вакуолеподобные образования, матрикс которых представлен аморфной оптически прозрачной массой. Отдельно следует упомянуть о существовании крайне поврежденных митохондрий, когда на их месте остаются только бесформенные обломки. Серьезные структурные изменения происходят и в строении миофибрилл. Обращает на себя внимание гомогенизация миофибрилл, иногда массовая фрагментация нескольких саркомеров, разрыв вставочных дисков, значительно уменьшенное количество десмосом. Это сопровождается поражением саркотубулярной системы, что проявляется расширением трубок и разрывом их мембран. Глубокие дистрофические нарушения наблюдаются и в ядрах кардиомиоцитов - они сморщены и осмиофильны, хроматин располагается в глыбок вблизи кариолеммы. Ядрышко однородное, иногда его вообще невозможно обнаружить. Перинуклеарное пространство светлое, лишено органелл. В субсарколеммальной и миофибриллярной зонах расположены различной, преимущественно круглой формы липидные структуры и лизосомы. Встречаются как оптически пустые, так и осмиофильные мультивезикулярные тельца. В отечной интерстициальной ткани наблюдаются фрагменты клеток. Вдоль сарколеммы местами можно увидеть сводчатые структуры, которые соединены с подобными образованиями на базальной мембране капилляров.



Левое фото. В цитоплазме эндотелиоцитов преобладает содержимое с низкой электронно-оптической плотностью и уменьшенным количеством органелл (доза 1,5 мг/кг). X 9000

Правое фото. Большинство митохондрий кардиомиоцитов отежные, целостность некоторых крист нарушена (доза 1,5 мг/кг). X 27000



Левое фото. Митохондрий кардиомиоцитов деформированы, их целостность нарушена. В большинстве из них видны фрагменты крист (доза 15 мг/кг). X 30000
Правое фото. В прилегающей к ядру кардиомиоцита зоне наблюдается светлый участок, лишенный включений и органелл (доза 15 мг/кг). X 27000.

Обсуждение результатов.

Анализ морфологической картины, полученной при исследовании изменений в сердечной мышце крыс в отдаленном периоде после длительной нагрузки малыми дозами свинца выявил структурные нарушения, затрагивающие как мышечный, так и стромально-сосудистый компоненты. При этом степень повреждения находится в прямой корреляции с дозой получаемого организмом свинца. Интересно отметить, что похожие нарушения наблюдались нами в сердце крыс непосредственно после длительной нагрузки свинцом [18; 24]. Аналогичные результаты получены при исследовании белоголовых орланов [17] и при исследовании на крысах-альбиносах механизмов кардиотоксичного эффекта нано-частиц оксида свинца [32].

Это наводит на мысль о том, что структурные нарушения сердца, развивающиеся при длительной экспозиции малыми дозами свинца, продолжают прогрессировать в течение длительного времени. Надо думать, что это связано с аккумуляцией и, соответственно, с продолжающимся воздействием свинца на организм. Вместе с тем, эти изменения затрагивают как непосредственно кардиомиоциты, так и стромальный и сосудистый компоненты. В связи с этим можно предположить, что в повреждении мышечных клеток определенную, если не главную роль играют сосудистые разрушения. Тем не менее, нельзя исключить наличие комплексного механизма, подразумевающего также первичное повреждение кардиомиоцитов под воздействием свинца. Pb^2 обладает определенным сходством с ионами кальция (Ca^2), чем, возможно, объясняются молекулярные механизмы токсичности свинца [12]. Свинец может нарушить многие внутриклеточные процессы, протекающие с участием кальция [3]. Он может повредить ионные каналы и рецепторы, нарушить внутриклеточный гомеостаз кальция, чем, частично, можно объяснить патогенез интоксикации и развитие симптомов у людей и животных [1].

Выводы.

Морфологическая картина, полученная в эксперименте по выявлению изменений в сердечной мышце в отдаленном периоде после длительной нагрузки малыми дозами свинца сердца, свидетельствует о том, что нагрузка свинцом, хоть и в малых дозах, даже спустя длительное время сопровождается структурными нарушениями в сердечной мышце. Скорее всего, это связано со способностью свинца аккумулироваться в организме и сохраняться там в течение длительного времени, даже на протяжении всей жизни. Провоцируемые свинцом нарушения затрагивают как непосредственно кардиомиоциты, так и стромальный и сосудистый компоненты. В связи с этим можно предположить, что в повреждении мышечных клеток определенную, если не главную роль играют сосудистые нарушения. Тем не менее, нельзя

исключить наличие комплексного механизма, подразумевающего также первичное повреждение кардиомиоцитов под воздействием свинца.

В связи со свойствами свинца и его воздействием на организм, а также в связи с тем, что невозможно остановить распространение свинца в природе, актуальным, наряду с исследованием механизмов и результатов свинцового воздействия, является поиск средств превенции этого воздействия, способствующих выведению свинца из организма и восстановлению вызванных им нарушений.

REFERENCES

1. Atchison W.D. (2003). "Effects of toxic environmental contaminants on voltage-gated calcium channel function: from past to present" *J Bioenerg Biomembr.* 35:507–532. [in English].
2. Bhatnagar A. (2006). "Environmental cardiology: studying mechanistic links between pollution and heart disease" *Circ Res.* 99:692–705. [in English].
3. Bressler J., K-a K., Chakraborti T., Goldstein G. (1999). "Molecular mechanisms of lead neurotoxicity" *Neurochem Res.* 24:595–600. [in English].
4. Carmignani M., Boscolo P., Poma A., Volpe A.R. (1999). "Kininergetic system and arterial hypertension following chronic exposure to inorganic lead" *Immunopharmacology.* 44(1-2):105–110. [in English].
5. Ding Y., Vaziri N.D., Gonick H.C. (1998). "Lead-induced hypertension. II. Response to sequential infusions of l-arginine, superoxide dismutase, and nitroprusside" *Environ Res.* 76(2). 107-113. [in English].
6. Dursun N., Arifoglu C., Süer C., Keskinol L. (2005). "Blood pressure relationship to nitric oxide, lipid peroxidation, renal function, and renal blood flow in rats exposed to low lead levels" *Biol Trace Elem Res.* 104(2):141–149. [in English].
7. Engwa G.A. et al. (2019). "Mechanism and health effects of heavy metal toxicity in humans *Poisoning in the Modern World-New Tricks for an Old Dog?*" *Intech Open* (2019), 10.5772/intechopen.82511. [in English].
8. Ekong E. B., Jaar B. G., Weaver V. M. (2006). "Lead-related nephrotoxicity: a review of the epidemiologic evidence" *Kidney Int.* 70(12):2074–2084. [in English].
9. Farmand F., Ehdaie A., Roberts C.K., Sindhu R.K. (2005). "Lead-induced dysregulation of superoxide dismutases, catalase, glutathione peroxidase, and guanylate cyclase" *Environ Res.* 98(1):33–39. [in English].
10. Gidlow D.A. (2015). "Lead toxicity" *Occup Med (Oxford, England)* 65:348-356. [in English].
11. Heo Y., Parsons P.J., Lawrence D.A. (1996). "Lead differentially modifies cytokine production in vitro and in vivo" *Toxicol Appl Pharmacol.* 138:149–157. [in English].
12. Kirberger M., Yang J.J. (2008). "Structural differences between Pb²⁺ and Ca²⁺ binding sites in proteins: implications with respect to toxicity" *J Inorg Biochem.* V.102, Issue 10. 1901–1909. [in English].
13. Lancéreaux E. (1881). "Néphrite et arthrite saturnine; coïncidences de ces affections; parallèle avec la néphrite et l'arthrite goutteuses" *Transact Int Med Congr.* 2:193–202. [in French].
14. Lopez A.D. et al. (2006). "Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data" *Lancet.* 367:1747–1757. [in English].
15. Lorimer G. (1886). "Saturnine gout, and its distinguishing marks" *BMJ.* 2:163. [in English].
16. Lundström N.G. et al. (1997). "Cumulative lead exposure in relation to mortality and lung cancer morbidity in a cohort of primary smelter workers" *Scandinavian Journal of Work, Environment & Helt.* 23(1).24-30. [in English].
17. Manning K.L., Wünschmann A., Redig P. (2018). Lead intoxication in free-ranging bald eagles (*Haliaeetus leucocephalus*). *Veterinary Pathology.* V. 56. Issue 2. [in English].
18. Mermanishvili T., Pataria G., Chachia G., Chanturidze N. (2022). "Adverse effects of excess lead doses on the heart muscle" II of the world Scientific Conference "Health and Sport", Tbilisi, May 17-18. [in Georgian].
19. Minaii B., Towfighi Z., Abdollahi M. (2008). "Toxicity of lead acetate on rabbit arteries: a histological evaluation" *Toxicology Letters* 180(2), 180(2). [in English].
20. Muntner P., Menke A., DeSalvo K.B., Rabito F.A., Batuman V. (2005). "Continued decline in blood lead levels among adults in the United States: The National Health and Nutrition Examination Surveys" *Arch Intern Med.* 165(18) 2155-2161. [in English].
21. Navas-Acien A. et al. (2007). "Lead Exposure and Cardiovascular Disease - A Systematic Review" *Environ Health Perspect.* Mar; 115(3): 472-482. [in English].
22. Nicolas de Francisco O., Feeney D., Armien A., Wunschmann A., Redig P.T. (2016). "Correlation of brain magnetic resonance imaging of spontaneously lead poisoned bald eagles (*Haliaeetus leucocephalus*) with histologic lesions: a pilot study" *Vet. Sci.* 105: 236-242. [in English].
23. Pataria G. et al. (2018). "Delayed effects of lead exposure: An experimental model and epidemiological research" *Nova Science Publishers Inc. USA.* 271-280. [in English].

24. Pataraiia G., Mermanishvili T., Chanturidze N. (2021). Lead Exposure as a Premise for Limiting the Ability to Maximize the Realization of Physical Activity. World Science 10 (71) RS Global Sp. z O.O., Pl.2021. https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30112021/7699. [in Russian].
25. Revis NW, Zinsmeister AR, Bull R. (1981). "Atherosclerosis and hypertension induction by lead and cadmium ions: an effect prevented by calcium ion" Proc Natl Acad Sci USA. 78(10). 6494–6498. [in English].
26. Rodriguez-Iturbe B., Sindhu R.K., Quiroz Y., Vaziri N.D. (2005). "Chronic exposure to low doses of lead results in renal infiltration of immune cells, NF-kB activation, and overexpression of tubulointerstitial angiotensin II" Antioxid Redox Signal. Vol. 7. No 9-10. 1269–1274. [in English].
27. Steenland K., Selevan Sh., Landrigan Ph. (1992). "The mortality of lead smelter workers: an update" American Journal of Public Health. Vol. 82, No. 12. P. 3. [in English].
28. Stohs S.J., Bagchi D. (1995). "Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions" Free Radic Biol Med. 18(2). 321–336. [in English].
29. US EPA (2006). "Air Quality Criteria For Lead (Final Report)" U.S. Environmental Protection Agency. [in English].
30. Vaziri N.D., Ding Y., Ni Z. (2001). "Compensatory up-regulation of nitric-oxide synthase isoforms in lead-induced hypertension; reversal by a superoxide dismutase-mimetic drug" J Pharmacol Exp Ther. 298(2):679-685. [in English].
31. Vorvolakos T., Arseniou S., Samakouri M. (2016). "There is no safe threshold for lead exposure: A literature review" Psychiatriki. 27:204–214. [in English].
32. Wang Ch. et al. (2004). "Platycodin D and D3 isolated from the root of *Platycodon grandiflorum* modulate the production of nitric oxide and secretion of TNF- α in activated RAW 264.7 cells" International Immunopharmacology. V. 4. Issue 8. [in English].
33. Weinhold B. (2004). "Environmental cardiology: getting to the heart of the matter" Environ Health Perspect. 112(15):880–A887. [in English].
34. WHO (2017). "Guidelines for drinking-water quality" WHO Chronicle, 38, 104-108. [in English].