

УДК 543.272.82:614.8.026.1:611.018.4:546.41:616.391

**Э.Н. Белецкая,
Н.М. Онул,
О.В. Безуб**

ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТЕОТРОПНОСТИ СВИНЦА КАК ФАКТОРА РИСКА КАЛЬЦИЙДЕФИЦИТНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЧЕЛОВЕКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»
кафедра общей гигиены
(зав. – д. мед. н., проф. Э.Н. Белецкая)
пл. Октябрська, 4, Днепропетровск, 49027, Украина
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"
Okyabr'skaya av., 4, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: enbelitska@mail.ru

Ключевые слова: свинец, фактор риска, костная ткань, остеотропность, кальций
Key words: lead, risk factor, bone tissue, osteotropicity, calcium

Реферат. Гігієнічні аспекти остеотропності свинцю як фактору ризику кальційдефіцитної патології у людини (огляд літератури). Білецька Е.М., Онул Н.М., Безуб О.В. На сьогоднішній день проблема хімічного забруднення довкілля і внутрішнього середовища організму є надзвичайно актуальною. Серед всього спектру токсикантів особливу увагу вчені приділяють саме свинцю, оскільки він характеризується глобальністю розповсюдження в середовищі існування і політропністю дії на організм людини. Мета роботи – на основі аналітичного узагальнення наукових даних встановити особливості впливу свинцю на формування та функціонування кісткової тканини, балансу кальцію в організмі. Встановлено, що, незважаючи на низьку зовнішню експозицію металу, в біосубстратах людини його рівні набагато вище допустимих. При цьому кісткова тканина, в силу анатомо-фізіологічних особливостей, вибірково накопичує свинець, формуючи внутрішнє додаткове джерело його впливу на організм, потенціюючи таким чином токсичний вплив ксенобіотика. Тому біомоніторингові дані про вміст свинцю в кістковій тканині є важливим інформативним показником не тільки небезпеки, але і тривалості, постійності та комплексності його впливу на організм.

Abstract. Hygienic aspects of lead osteotropicity as a risk factor of calcium-deficit pathology in man (literature survey). Biletska E.M., Onul N.M., Bezub O.V. For today problem of chemical contamination of the environment and inner environment of the organism is extremely topical. Among all toxicants scientists pay special attention to lead, as it is characterized by a global prevalence in the environment and polytropic action on the human organism. Aim of the work – on the basis of analytical generalization of research data to establish peculiarities of lead impact on formation and functioning of bone tissue, calcium balance in the organism. It was determined that despite a low external exposure of metal, in man's biosubstrates its levels are much higher than allowable. Herewith bone tissue due to its anatomy-physiology peculiarities accumulates lead selectively, forming inner additional source of its impact on the organism, potentiating toxic impact of xenobiotic. Therefore biomonitoring data on lead content in bone tissue is an important informative finding not only of danger but of duration, permanence and complex impact on the organism.

Химическая агрессия техногенного загрязнения среды обитания человека, по мнению специалистов, является ведущим фактором риска для популяционного здоровья населения. Систематическое поступление контаминантов в определенные жизнеобеспечивающие среды - воздух, воду, почву, растительные и животные организмы, пищевые продукты по прямым и опосредованным миграционным цепям создает и комплексное, и комбинированное их влияние на организм. В огромной мере это касается соединений и веществ, обладающих способностью к кумуляции. При этом следует отметить, что именно химический фактор, с одной стороны,

является наименее изученным в этом отношении, с другой стороны – представляет наиболее существенную и резко возрастающую экологическую угрозу для здоровья человека.

Так, на заседании ООН (2011) обсуждался вопрос о регистрации в системе CAS - Chemical Abstrac Service, функционирующей с 1957 г., поскольку в 2010 г. зарегистрировано более 50 млн в основном искусственно синтезированных веществ и их соединений, из которых 1/3 - за последние 8 лет. По данным Регламента Европейского союза REACH, только на европейском рынке присутствует уже около 150 тысяч соединений и лишь 15% из них в той или

иной степени изучены в токсикологическом плане. По мнению Ю.А.Рахманина, Р.И. Михайловой (2014 г.), в Российской Федерации эта доля составляет 10-40% [27].

Воздействие химических веществ на человека в мировом масштабе приводит к огромным потерям жизни и здоровья населения. Так, только в 2004 году эти цифры составили 4,9 млн случаев смерти и 86 млн лет жизни, утраченных в результате смертности и инвалидности (ВОЗ, 2011г.), а в Европе, по данным Европейского химического агентства (ЕСНА-ЕХА), каждый третий случай заболевания связан с химическим фактором. Именно эти обстоятельства определили озабоченность тем, что "бремя и угрозы неинфекционных заболеваний создают главную проблему устойчивому развитию в XXI веке" (Международный Саммит «РИО+20»).

С позиций профилактической медицины в последние десятилетия учеными накоплен огромный материал, характеризующий техногенное загрязнение среды обитания человека химической природы и его влияние на организм. Прежде всего это касается промышленно развитых территорий и мегаполисов, где повышенный уровень загрязнения окружающей среды сочетается с высокой мобильностью населения, выраженным его расслоением по социально-экономическим стратам. Значительное место в этих исследованиях занимает макро- и микро-элементный состав организма, особенности обмена и баланса химических элементов как информативный индикатор внешнесредовой нагрузки и риска для здоровья человека.

Отечественные и зарубежные ученые последние несколько десятилетий рассматривают организм человека как своеобразную аккумулирующую среду, химический состав которой достаточно изучен и продолжает активно исследоваться в тесной взаимосвязи с внешнесредовыми воздействиями и, в первую очередь, негативного техногенного происхождения.

Учитывая то обстоятельство, что в организме человека костная ткань обладает наивысшими кумулятивными свойствами по отношению ко многим ксенобиотикам, в частности к группе тяжелых металлов, среди которых свинец лидирует по степени сродства к костной ткани, мы сочли целесообразным проанализировать отечественную и зарубежную литературу в данном направлении, актуальном с позиций профилактической медицины.

Как известно, свинец является природным токсичным металлом, который встречается в земной коре. Его широкое применение вызвало

масштабное экологическое загрязнение биосферы, активное воздействие на людей и существенные проблемы общественного здравоохранения во многих странах мира. В процессе природной эмиссии в атмосферу ежегодно выделяется в среднем 27 тыс.т свинца, однако большая его часть поступает в окружающую среду в результате деятельности человека, т.е. антропогенного характера [18].

Важным источником экологического загрязнения биосферы свинцом являются его добыча, выплавка, промышленное производство и переработка вторичного сырья, использование свинцовых красок и этилированного бензина. По данным ВОЗ (2013г.), более трех четвертей глобального потребления свинца приходится на производство свинцово-кислых батарей для моторного транспорта. Наряду с этим, свинец применяется в различной продукции, например, в пигментах, красках, припое, витражах, хрустале, боеприпасах, керамической глазури, ювелирных изделиях, игрушках, а также в некоторой косметике и в народной медицине. Питьевая вода, поступающая по свинцовым трубам или трубам, соединенным свинцовым припоем, может содержать свинец.

Распространенность свинца в среде обитания человека в настоящее время носит глобальный характер. Несмотря на достаточно низкие концентрации свинца, которые обнаруживаются в воздухе, воде, пищевых продуктах, этот токсикант является особо опасным для человека вследствие его способности к кумуляции в организме. Соединения свинца не разрушаются в почве, воде, растениях и организме животных, могут длительно сохраняться в объектах окружающей среды. Эти особенности постоянно подчеркивают практически все ведущие специалисты, изучающие проблему свинцового загрязнения [3, 10, 11, 12, 13, 19, 28, 30, 32, 34, 35].

В настоящее время содержание свинца в крови людей достигает таких уровней, которые способны вызвать серьезные изменения в организме. Уже сейчас отсутствует интервал между допустимыми концентрациями свинца в моче и крови и его естественным содержанием. В США отравления свинцом являются самой распространенной интоксикацией, связанной с загрязнением окружающей среды [22].

Учитывая цель обзора, мы сочли необходимым проанализировать доступные данные об особенностях накопления свинца в депонирующей его костной ткани организма человека как информативного биосубстрата при внешнесредовых воздействиях.

Свинец особенно опасен из-за способности стойко накапливаться в кости и становиться источником поддержания повышенного его уровня в крови длительное время даже после прекращения внешней экспозиции [42], что позволяет считать содержание свинца в кости единственным надежным детерминантом загрязнения организма [45]. И если кровь, как динамическая система, отражает непосредственное влияние свинца на организм [43], то, учитывая способность данного элемента к накоплению, его содержание в депонирующих тканях характеризует постоянство и длительность поступления в организм [12, 29].

В организме свинец находится в двух видах. Рядом специалистов установлено, что большая часть свинца (90-95%) депонируется в костной ткани и является результатом длительного его поступления в организм даже при низких внешних экспозициях и представляет собой стабильную фракцию [8, 28, 49, 53, 58]. При этом около 70% свинца в скелете приходится на трубчатые кости. Следует отметить, что период полувыведения абсорбированного свинца из стабильной фракции в костях варьирует от 10 до 16 лет [38].

Свинец в организме находится в двух фракциях – стабильной, которая сосредоточена в костной ткани, и обмениваемой фракции. Из 95% обмениваемой фракции свинца 5-10% сосредоточено в эритроцитах. В свою очередь, стабильная фракция свинца подразделяется на лабильную и инертную. Инертная фракция представлена отложением нерастворимых солей свинца в костной ткани, лабильная является промежуточным звеном инертной и обмениваемой фракций. При физиологическом стрессе и ацидозе может произойти мобилизация инертной фракции свинца из его депо, что увеличивает его содержание в крови. Поэтому повышение содержания свинца в крови человека может наблюдаться долгое время после окончания контакта с ним [12].

Установлено, что за сравнительно небольшой исторический период существования человечества на Земле, в результате исследований многочисленных археологических останков, концентрация свинца в костях современного человека в 10-300 раз больше, чем в скелетах людей, живших 1600 лет назад [44].

В ставшей уже классической работе Эмсли Дж. (1993) [36] приведены данные о содержании свинца в организме современного человека, среднее количество которого во всем теле человека составляет 120 мг, от 3,6 до 30 мг/кг которого содержится в костной ткани, по данным [26] эта величина составляет 0,002-0,02%.

Учитывая то обстоятельство, что клинически витально определить содержание свинца во внутренних органах по понятным причинам затруднительно, для этих целей разработаны математические модели, которые позволяют рассчитать количество свинца в костях и мягких тканях, если известно содержание металла в моче или крови и его концентрация в зоне дыхания человека [2, 23].

Следует подчеркнуть, что с позиций токсикологии процесс депонирования свинца в костной ткани не следует рассматривать как механическое его отложение. Под депонированием подразумевается особый вид распределения ксенобиотика в организме, механизм которого реализуется тремя видами: активный захват клетками ксенобиотика и его удержание, высокое сродство вещества к биомолекулам и высокая растворимость в липидах. Для депонирования свинца характерен именно механизм высокого сродства к биомолекулам костной ткани, способности образовывать ковалентные связи. Учитывая, что кальций и свинец распределяются, депонируются и метаболизируются практически идентично, выведение фиксированного в костях свинца возможно при снижении содержания кальция в крови [15]. В работах [47] это положение получило свое подтверждение, поскольку доказано, что при снижении уровня кальция в крови гомеостатические системы организма мобилизуют не только его, но и свинец из депо в костях.

В последние годы возрос научный интерес к вопросам функционирования костной системы при воздействии внешнесредовых факторов, особенно свинца [7, 8, 14, 31]. Свинец как остеотропный элемент избирательно накапливается в костной ткани в количестве до 90% у индивидов одного возраста и пола [33]. При этом, по данным Popovic M. et al. (2005) [45], у женщин-плавильщиц в большеберцовой кости содержание свинца достоверно меньше, чем у мужчин, что актуализирует проблему индивидуального прогнозирования обмена остеотропных веществ.

Показано, что именно скелет характеризуется выраженной пластичностью и обладает чувствительной реакцией через обменные процессы на влияние экзогенных химических факторов [5].

Так, по данным Ахполовой В.О. (2011г.) [1], при экспериментальной свинцовой интоксикации в дозе 40 мг/кг содержание свинца в костях возрастает на 500% по сравнению с интактной группой животных. Моделирование кальциемии усиливает повреждающее действие свинца, приводя к возрастанию его накопления в костях,

а экспериментальная гиперкальциемия, наоборот, снижает его накопление в костной ткани.

Сходные результаты были получены Peraza M.A. et al. (1998) [41], которые авторы объясняют известными антагонистическими взаимоотношениями свинца и его способностью вытеснять кальций из специфических мест связывания с лигандами и нарушать его пассивный транспорт. Свинец, как конкурентный биометалл по отношению к кальцию, может вытеснять его из избирательных мест связывания с фосфатными, карбоксильными и сульфатными лигандами в тканях и на клеточных мембранах, реализуя свое повреждающее действие на них через нарушение пассивного транспорта через мембраны.

В исследованиях механизма кумуляции свинца на крысах при воздействии 0,01 DL50 ацетата свинца в течение 5 недель содержание кальция в костях снижалось на 6,2-13,9%, что позволило авторам высказать предположение о том, что процесс накопления свинца в организме крыс в случае его избыточного экзогенного поступления не является пассивным, а связан с вытеснением кальция из костной ткани и, вероятно, из тканей внутренних органов (печень, мозг, селезенка), а также выведением его из крови. Однако материальная кумуляция не является беспредельной: при насыщении свинцом депо, способных к обмену (внутренние органы и кровь), процесс его депонирования переключается на костную ткань, накопление свинца в которой сопровождается значительной потерей кальция [10].

В экспериментальных исследованиях при свинцовой интоксикации, наряду с нарушением химического состава костной ткани, происходят морфологические изменения. Так, 3-х месячное введение с водой свинца в концентрации 230 мг/л вызывает дегенеративные нарушения межпозвоночных дисков. Ацетат свинца в дозе 45 мг/кг в сутки влияет на рост и развитие структурной организации костной ткани в раннем онтогенезе вследствие эмбриотоксического эффекта [6]. Результаты исследований Ермош-каевой Э.П. (2004) [9] свидетельствуют о том, что свинец даже на уровне предельно допустимой дозы активно кумулируется в костной ткани и определяет морфологические нарушения в организме и костной ткани как взрослых крыс, так и в первом и втором поколениях экспонированных животных.

По данным ряда ученых [51], содержание в минерализованных тканях организма металлов коррелирует с их количеством в объектах окружающей среды, особенностями режима питания, патологией минерализованных тканей.

При воздействии свинца на организм, наряду с накоплением его в костной ткани, происходит угнетение митохондриального дыхания, усиление окисления липидов, нарушение кальциевого гомеостаза клетки [40].

Свинец при хронической низкодозовой нагрузке, которая чаще всего имеет место в реальных условиях крупных промышленных городов, нарушает обменные процессы в костной ткани. Так, клиническими исследованиями, выполненными [24] в г. Пермь, установлено, что при содержании свинца в крови выше референтного уровня происходит снижение интенсивности костного метаболизма у детей как одна из причин резкого прироста среди них болезней костно-мышечного аппарата - на 1200% за последние 10 лет.

В реальных условиях промышленных городов постоянное комплексное поступление низкодозовых величин свинца в организм человека формирует высокий уровень его содержания уже в антенатальный период развития плода. Так, при исследовании содержания тяжелых металлов (Pb, Cd, Ni, Cu, Zn, Fe) в костной ткани 20-недельных плодов, матери которых являлись жительницами крупного промышленного города Украины, установлено, что из абиотических металлов только концентрация свинца была в 3 раза выше биологической нормы ($0,29 \pm 0,17$ мкг/г), содержание же кадмия и никеля ей соответствовало, однако наблюдалось снижение эссенциальных металлов – меди, цинка, железа в 2-4 раза [25]. Автор связывает эти результаты с трансплацентарной миграцией металлов в организм плода в результате незрелости плаценты в этот критический период онтогенеза, биоантагонизмом металлов и эффектом мимикрии биогенных и абиогенных металлов, в результате которого незрелый плод принимает последние за жизненно важные соединения и накапливает их. Подобные результаты в условиях Одесской области получены и Никогосян Л.Р. (2011) [20].

На конференции американского педиатрического общества в Бостоне в 2000 году обсуждались настораживающие в социальном плане результаты исследований содержания свинца в костях 350 подростков 12-18 лет, которые выявили более высокие уровни ксенобиотика у тех из них, кто был осужден за правонарушение [56].

Установлено, что основой кристаллической фазы костей и зубов человека является дефектный карбонатный и кальцийдефектный гидроксипапатит, подвергающийся морфологическим, структурным, ультраструктурным и концентрационным изменениям в зависимости от возраста

и внешних условий. При этом дефектность кристаллической структуры функционально обусловлена, но не изучена полностью [39, 57]. В зависимости от химического состава среды, на поверхности биоматериала путем обмена ионов осуществляются чрезвычайно быстрые структурные и концентрационные изменения. При этом изменения структурных характеристик самих кристаллов остаются минимальными. Именно это обеспечивает возможность отложения в скелетной и зубной ткани вполне удовлетворительного, функционально полноценного минерального вещества даже в условиях резкого колебания экологической ситуации и диеты, что позволяет костной ткани успешно выполнять две главные физиологические функции – механическую и биохимическую, как депо минералов, поскольку в ней сосредоточено 99% кальция, 85% фосфора, 25% натрия и калия от общего их количества в организме [46].

Зубная ткань, как более доступный и неинвазивный биосубстрат для исследований, подчинена таким же закономерностям накопления остеотропных поллютантов – фтора, свинца, стронция и др., которая отражает процесс их длительной кумуляции в организме [8, 17, 28, 32, 48, 50, 54]. По мнению специалистов, структура зубов с хронической точностью фиксирует метаболические изменения в организме, поэтому возможности определения в зубах химических загрязнителей *in situ*, с использованием биопси-эмалиевых образцов, расширяет границы использования зубов в качестве монитора состояния здоровья человека [55].

Макроструктура зубов, с позиций биоминералогии, гораздо сложнее костной ткани. Она состоит из эмали, дентина. Если дентин и кость схожи между собой, то эмаль по химическому составу сильно отличается, поскольку не содержит органической фазы, являясь самым твердым материалом в организме и не восстанавливается, подобно остеокластам и остеобластам. В ней, как и в дентине, активно накапливаются остеотропные элементы, число которых свыше 30 – медь, стронций, цинк, алюминий, магний, свинец и др. Так, по данным [46], содержание свинца в ткани зуба в весовых % составляет 0,1(эмаль), 0,004 (дентин), 0,08 (кость). Его содержание в молочных зубах детей составляет $4,0 \pm 1,1$ мкг/г, в постоянных – $13,3 \pm 1,1$ мкг/г.

Концентрация свинца в зубах четко коррелирует не только с его содержанием в других биосубстратах человека, но и с поведенческими и эмоциональными нарушениями, а также с

показателями интеллектуального развития. Так, у детей 7-12 лет, проживающих вблизи свинцово-цинкового производства, содержание данного токсиканта находилось в пределах 2-32 мкг/г и различия в значениях умственных показателей, психомоторного статуса и показателя IQ отмечался среди детей с концентрацией свинца в зубах выше 10 мкг/г [48, 52].

Техногенность происхождения свинца в зубах детского населения промышленных городов доказана в ряде работ. Так, содержание свинца и кадмия в зубной эмали бельгийских и кенийских детей градопромышленных территорий в 8 раз выше, нежели у детей сельских районов [37], у 3-4 летних грузинских детей промышленного города концентрация свинца в твердых тканях зубов составляет 7,21 мг/кг, что на 44,5% выше, чем у детей контрольного района [21]. Высокая степень техногенной детерминированности свинца в молочных зубах украинских дошкольников, проживающих в крупнейшем промышленном городе Украины – Днепропетровске, установлена в работе В.І.Главацької [4]. Концентрация свинца у детей составляет $23,2 \pm 1,8$ мкг/г, что в 4,6 раза превышает рекомендованную Европейским бюро ВОЗ физиологическую норму и аналогичные данные детей контрольного города ($5,1 \pm 1,1$ мкг/г). В верхних резцах содержание свинца в 1,4 раза статистически выше чем в нижних. В этих же исследованиях математически доказана четкая зависимость содержания свинца в зубах с загрязнением им воздуха, пищи, а также с уровнем суммарного суточного поступления металла в организм.

Важные закономерности накопления свинца в альвеолярных отростках получены в экспериментальных исследованиях на крысах Лахтіним Ю.В. [16]. Установлено, что при воздействии водного раствора нитрата свинца в концентрации 0,1 мг/л на альвеолярные отростки челюстей его содержание возросло в 31 раз, с $0,13 \pm 0,04$ до $100,6 \pm 48,6$ мкг/г по сравнению с контролем. В механизме воздействия свинца автор предполагает 2 пути влияния на костную ткань – непосредственное действие путем вставки ионов металла в вакуумные места, замены кальция на них, нарушения функциональных свойств кристаллов и деструкции, а также опосредованное воздействие, инициирующее оксидативный стресс, вызывающий морфофункциональные преобразования, биохимические реакции, стимулирующие резорбтивные процессы в костной ткани.

Таким образом, аналитическое обобщение научных данных позволяет утверждать, что

глобальный и опасный для человека токсикант - свинец формирует постоянство воздействия на организм человека с хронической низкодозовой нагрузкой ввиду широкого распространения в среде его обитания. Несмотря на низкую внешнюю экспозицию металла, в биосубстратах человека его уровни гораздо выше допустимых. При этом костная ткань, в силу анатомо-физиологических особенностей, избирательно кумулирует свинец в наибольших количествах, формируя внутренний дополнительный источник его воздействия на организм, потенцируя таким образом токсическое влияние ксенобиотика. Поэтому биомониторинговые данные о содержании свинца в костной ткани являются

важным информативным показателем не только опасности, но и длительности, постоянства, комплексности его воздействия на организм, поскольку учитывают все пути поступления металла в организм, основанном на количестве вещества. В связи с вышеизложенным, предложенная академиком Г.И.Сидоренко концепция установления "допустимого уровня накопления химических элементов" приобретает особое значение в положении о максимально допустимой нагрузке на население с учетом влияния всех факторов окружающей среды, как новый уровень гигиенической регламентации вредных веществ для человека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахпалова В.О. Особенности развития почечных проявлений свинцовой интоксикации у крыс в условиях измененного кальциевого гомеостаза: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / В.О. Ахпалова. – Владикавказ, 2011. – 15 с.
2. Безель В.С. Моделирование обмена свинца в организме человека / В.С.Безель, О.Г.Архипова, Н.А.Павловская // Гигиена и санитария. – 1984. - № 4. – С. 46-48.
3. Білецька Е.М. Гігієнічна оцінка сумарного надходження важких металів до організму в умовах промислових міст / Білецька Е.М. // Довкілля та здоров'я. – 1999. – Т. 3, № 2. – С. 2-6.
4. Главацька В.І. Вміст свинцю у молочних зубах дітей промислового міста / В.І.Главацька // Довкілля та здоров'я.-2005. – № 2. – С. 54-56.
5. Григанов М.В. Варианты оксификации костей запястья у детей Астраханской области / М.В. Григанов // Морфология. – 2006. – № 4. – С. 12.
6. Грызлова Л.В. Влияние ацетата свинца на плацентарный барьер и на развитие костной ткани в раннем онтогенезе: экспериментальные исследования: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. биол. наук / Л.В. Грызлова. – Саранск, 2006. – 16 с.
7. Дабахов М.В. Тяжелые металлы: экотоксикология и проблемы нормирования / М.В.Дабахов, Е.В. Дабахова, В.И. Титова. - Н. Новгород: Изд-во ВВАГС, 2005. – 165 с.
8. Довгалюк Т.Я. Деякі зміни у скелеті й структурах кісткової тканини при надходженні свинцю в організм / Т.Я.Довгалюк, В.С.Пикалюк // Одес. мед. журнал. – 2000. – № 1 (57). – С. 81-83.
9. Ермошкаева Э.П. Морфологические изменения в организме лабораторных крыс и их потомства при отравлении уксуснокислым свинцом и оксидом цинка: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. вет. наук / Э.П. Ермошкаева. – Екатеринбург, 2004. – 16 с.
10. Зависимость изменения иммунных и биохимических механизмов поддержания гомеостаза от материальной кумуляции свинца в организме (экспериментальное исследование) / Ю.И. Кундиев, В.А. Стежка, Н.Н. Дмитруха [и др.] // Медицина труда и пром. экология.- 2001.- № 5.- С.11-17.
11. Зербино Д.Д. Химические болезни / Д.Д. Зербино // Лікування та діагностика. – 2003. – № 4. – С. 10-13.
12. Измеров Н.Ф. Свинец и здоровье. Гигиенический и медико-биологический мониторинг / Н.Ф. Измеров. – М., 2000. - 256 с.
13. Кацнельсон Б.А. Биологическая профилактика интоксикаций неорганическими веществами / Б.А. Кацнельсон, Т.Д.Дегтярева, Л.И.ПРивалова // Токсикол. вестник. – 2004. - №9. – С. 19-23.
14. Коршунова В.В.Толерантность крыс к антропогенным загрязнителям (свинцу и кадмию) на фоне применения растительных добавок: автореф. дис. на соискание учено. степени канд. биол. наук / В.В. Коршунова. – Новосибирск, 2004. – 19с.
15. Куценко С.А. Основы токсикологии / С.А.Куценко. - Санкт-Петербург, 2002. - 119с.
16. Лахтін Ю.В. Особливості кумуляції важких металів в альвеолярному відростку щурів при їх надмірному надходженні / Ю.В.Лахтін //Загальна патологія та патол. фізіологія. – 2012. – № 7 (1). – С. 69-74.
17. Луковенко В.П. Определение свинца в молочных зубах для оценки воздействия его на организм / В.П. Луковенко // Врачеб. дело. – 1990. – № 4 (943). – С. 105-107.
18. Микроэлементозы человека / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. - М.: Медицина,1991. – 496 с.
19. Мудрый И.В. Тяжелые металлы в окружающей среде и их влияние на организм / И.В. Мудрый, Т.К.Короленко // Врачеб. дело. – 2002. – № 5-6. – С. 6-10.
20. Никогосян Л.Р. Прогнозування антенатальної загибелі плода, враховуючи наявність важких металів / Л.Р.Нікогосян // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2011. – № 1 (23). – С. 79-82.
21. Особенности элементного состава твердых тканей зубов в зависимости от состояния

окружающей среды / Н.Н. Суладзе, Т.Э. Шишниншвили, В.В. Маргвешвили, К.А. Кобахидзе // Мед. новости Грузии.- 2014.-№1 (226).- С.7-11.

22. Отравление свинцом и здоровье: информ. бюллетень ВОЗ №379, сентябрь 2013.

23. Павловская Н.А. Клинико-лабораторные аспекты раннего выявления свинцовой интоксикации / Н.А.Павловская, Н.И.Данилова // Медицина труда и пром. экология. – 2001. – №5. – С. 18-22.

24. Патогенетические связи маркеров костного метаболизма и клинико-лабораторных показателей у детей с хронической низкодозовой нагрузкой металлами / Н.В. Зайцева, О.Ю. Устинова, Б.А. Землянова, Д.А. Кирьянов // Вестник Пермского ун-та. – 2009. – Вып. 9. – С. 168-176.

25. Плачков С.Ф. Важкі метали в плодах вагітних – мешканок великого індустріального міста та їх гігієнічна оцінка / С.Ф.Плачков // Медичні перспективи. – 2008. – Т XIII, № 4. – С. 69-71.

26. Прохончук А.А. Гомеостаз костной ткани в норме и при экспериментальном воздействии / А.А. Прохончук, Н.А. Жижина, Р.А. Тигранян. – М.: Наука, 1984. – 200 с.

27. Рахманин Ю.А. Окружающая среда и здоровье: приоритеты профилактической медицины / Ю.А. Рахманин, Р.И. Михайлова // Сб. материалов пленума «Приоритеты профилактического здравоохранения и устойчивого развития общества: состояние и пути решения проблем». 12-13 дек. 2013 / под ред. Ю.А. Рахманина. – М., 2013. – С.3-7».

28. Ревич Б.А. Биомониторинг токсических веществ в организме человека / Б.А. Ревич // Гигиена и санитария. – 2004. – № 6. – С. 26-31.

29. Свинец и его действие на организм (обзор литературы) / А.И. Корбакова, Н.С. Соркина, Н.Н. Молодкина [и др.] // Медицина труда и пром. экология. – 2001. – № 5. – С. 29-34.

30. Свинець в умовах промислових міст: зовнішня експозиція, біомоніторинг, маркери дії та ефекту, профілактика / І.М. Трахтенберг, Е.М. Білецька, В.Ф. Демченко [та ін.] // Довкілля та здоров'я. – 2002. – Т. 22, № 3. – С. 10-12.

31. Сікора В.З. Порушення будови та мінерального складу кісток скелета в умовах впливу солей важких металів та її корекція помірними динамічними навантаженнями / В.З.Сікора, К.А.Романюк // Вісник морфології. - 2009.- №15 (1).- С.29-30.

32. Скальный А.В. Диагностика, профилактика и лечение отравлений свинцом / А.В. Скальный, А.Т. Быков, Б.В. Лимин. - М.: Защита, 2002. - 52с.

33. Стариченко В.И. Индивидуальные особенности кинетики остеотропных веществ: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра. мед. наук / В.И. Стариченко. – Челябинск, 2007. – 50 с.

34. Трахтенберг И.М. Роль эндотелия в механизмах развития вазотоксических эффектов свинца / И.М.Трахтенберг, С.П.Луговской // Журнал АМН України. – 2005. – Т. 11, №1. – С. 63-74.

35. Тяжелые металлы внешней среды и их влияние на репродуктивную функцию женщин / А.М. Сер-

дюк, Э.Н. Белицкая, Н.М. Паранько, Г.Г. Шматков. – Днепропетровск : АРТ – ПРЕСС, 2004. – 148 с.

36. Эмсли Дж. Элементы / Дж. Эмсли. – М.: Изд-во “МИР”, 1993. – 25 с.

37. A comparative study of the lead and cadmium content of surface enamel of Belgian and Kenyan children / R. Cleymae, P.Y. Retief [et al.] // Sc. Total Environ.- 1990. – Vol. 104, N 3.

38. Bernard S.S.F. Dosimetric data and metabolic model for Lead / S.S.F. Bernard // Health Phys. – 1977. – N 32. – P. 44-46.

39. Boskey A.L. Bone mineral crystal size / A.L. Boskey // Osteoporos Int.- 2003. – Vol. 14, Suppl 5. – S. 16-21.

40. Choudhury H., Muidipolli A. Potential considerations, & concerns in the risk characterization for the interaction profiles of metals / H.Choudhury, A. Muidipolli // Inohan G. Med Res. – 2008. – Vol. 128, N 4. – P. 462-483.

41. Effects of micronutrients on metal toxicity / M.A. Peraza, F. Ayalo-Fierro, D.S. Barder [et al.] // Environ Health Perspect. – 1998. – Vol. 106, Suppl. 1. – P. 203-216.

42. Evidence Central: Skeletal lead release during bone resorption: effect of biphosphate treatment in a pilot study / B. Julson, K. Mizon, H. Smith [et al.] // Environ. Health Perspect. – 2002. – Vol.110. - P.1017-1024.

43. Fischbach F.T. Manual of Laboratory and Diagnostic Tests / F.T.Fishbach, M.B.Dunning. – N/Y.: Lippincott Williams Wilkins, 2008. – 1344 p.

44. Human tooth enamel as a record of the comparative lead exposure of prehistoric and modern people / P. Budd, J. Montgomery, J. Evans, B. Barreizo // Scintifical Total Environment. – 2000. – Vol. 263. – P. 1-10.

45. Impact of occupational exposure on lead levels in women / M. Popovic, F.E. Mc Neit, D.R. Chettle [et al.] // Environ. Health Perspect. – 2003. – Vol. 113, N 4. – P. 478-484.

46. Iross K.A. Biomedical Application of Apatites / K.A.Iross, C.C.Berndt // M.I. Kohn, Rakova I. Hughes I.M. Phosphates: geochemical,geobiological and materials importance. Mineralogical Society of America. Series: Reviews in mineralogy and geochemical. – 2002. - Vol. 48. - P.631-672.

47. Mahaffey K.R. Environmental lead toxicity: nutrition as a component of intervention / K.R.Mahaffey // Environ Health Perspect. – 1990 – Vol. 89. – P. 75-78.

48. Michael B. Blood lead tooth relationship among Boston children / B.Michael, A.Leviton, D.Bellingez // Bull. Environment Toxicology. – 1989. – Vol. 43, N 4. – P.485-492.

49. Patrick L. Lead toxicity: a review of the literature. Part 1:Exposure,evaluation and treatment / L. Patrick // Alternative Med. Review.-2006.-Vol. 11, N 1. – P. 1-22.

50. Prevalence of lead poisoning among two year-old children in Vermont / L.G. Paulozzi, G. Shapp, R.E. Drawbaugh, J.K. Carney // Pediatrics. – 1995. – N 96, N 1. – P. 78-81.

51. Properties of nanoscale particles on the basis of metals localized into biological tissues / A.D. Shpak,

A.B. Brik, V.L. Karbovskiy, L.I. Posenteld // Progress Physics Metals. – 2003. – N 4 N 4. – P. 303-336.

52. Rabinowits M.B. Relating too blood lead levels in children / M.B.Rabinowits // Bull. Environment Contamination Toxicology. – 1995. – N 55. –P. 853-857.

53. Rosin A. The long-term consequences of exposure to lead / A.Rosin // IMAJ. – 2009. – Vol. 11. – P. 689-694.

54. The association between environmental lead exposure and bone density in children / G.E.Campbell, R.N.Rosier, L.Novotny, G.E.Puras // Environ Health Perspect. – 2004. – Vol. 112. – P. 1200-1203.

55. The epidemiology of lead toxicity in adults: measuring close and consideration of other methodolo-

gical issues / H. Hu, R. Shih, R. Rthenberg, B.S. Schwartz // Environ. Health Perspect. – 2007. – Vol. 115, N 3. – P. 455-462.

56. Wakefield I. The lead effect? / I. Wakefield // Environ. Health Perspect. – 2002. – Vol. 10, N 10. – P. A574-A580.

57. Wopenka B. A mineralogical perspective on the apatite in bone / B.Wopenka, I.D. Pasteris // Material science and engineering. – 2005. – Vol. C 25. – P. 131-143.

58. Yong-Soo Choi. Pathophysiology of degenerative disc disease / Yong-Soo Choi //Asian Spine G. – 2009. – Vol. 3, N 1. – P. 39-44.

REFERENCES

1. Akhpalova VO. [Features of development of renal manifestations of lead intoxication in rats in conditions of altered calcium homeostasis]: Avtoref. diss. k.med.n. – Vladikavka. 2011;15. Russian.

2. Bezel' VS, Arkhipova OG, Pavlovskaya NA. [Simulation of lead exchange in the human body]. Gig.i san. 1984;4:46-48. Russian.

3. Bilets'ka EM. [Hygienic evaluation of the total entry of heavy metals into organism under conditions of industrial cities]. Dovkillya ta zdorovya. 1999;3(2):2-6. Ukrainian.

4. Glavats'ka VI. [The lead content in milk teeth of children's of industrial city]. Dovkillya ta zdorovya. 2005;2:54-56. Ukrainian.

5. Griganov MV. [Variants of wrist bones ossification in children Astrakhan region]. Morfologiya. 2006;4:12. Russian.

6. Gryzlova LV. [Influence of lead acetate on placental barrier and development of osseous tissue in early ontogenesis: exsperimental research]: Avtoref. diss. k.biol.n. – Saransk. 2006;16. Russian.

7. Dabakhov MV, Dabakhova EV, Titova VI. [Heavy metals: Ecotoxicology and valuation problems]. N.Novgorod: Izd-vo VVAGS. 2005;165. Russian.

8. Dovgalyuk TYa, Pikalyuk VS. [Some changes in the skeleton and bone structures on lead entry in the body]. Odes'kiy medichniy zhurnal. 2000;1(57):81-83. Ukrainian.

9. Ermoshkaeva EP. [Morphological changes in laboratory rats and their offspring during poisoning with lead acetate and zinc oxide]: Avtoref. diss k.veter.n. Ekaterinburg. 2004;16. Russian.

10. Kundiev YuI, Stezhka VA, Dmitrukha NN. [Dependence of immune and biochemical mechanisms of homeostasis from material accumulation of lead in the body (an experimental study)]. Meditsina truda i prom. ekologiya. 2001;5:11-17. Russian.

11. Zerbino DD. [Chemical disease]. Likuvannya ta diagnostika. 2003;4:10-13. Russian.

12. Izmerov NF. [Lead and health]. Hygienic and medical-biological monitoring. 2000;256. Russian.

13. Katsnel'son BA, Degtyareva TD, PRivalova LI. [Biological prevention of intoxication with inorganic

substances]. Toksikologicheskiy vestnik. 2004;9:19-23. Russian.

14. Korshunova VV. [Toleranse of rats to anthropogenic pollutants (lead and cadmium) during treatment with herbal supplements]: Avtoref. dis. k.biol.n. Novosibirsk. 2004;19. Russian.

15. Kutsenko SA. [Basics of toxicology]. Sankt-Peterburg. 2002:119. Russian.

16. Lakhtin YuV. [Features of heavy metal accumulation in rat alveolar process in their excessive entry]. Zagal'na patologiya ta patologichna fiziologiya. 2012;7(1):69-74. Ukrainian.

17. Lukovenko VP. [Determination of lead in deciduous teeth to assess its impact on the body]. Vrachebnoe delo. 1990;4(943):105-107. Russian.

18. Avtsyn AP, Zhavoronkov AA, Rish MA, Strokova LS. [Human microelementoses]. Meditsina. 1991;496. Russian.

19. Mudryy IV, Korolenko TK. [Heavy metals in the environment and their effects on the body]. Vrachebnoe delo. 2002;5-6:6-10. Russian.

20. Nikogosyan LR. [Prediction of antenatal fetal death, considering presence of heavy metals]. Aktual'nye problemy transportnoy meditsiny. 2011;1(23):79-82. Ukrainian.

21. Suladze NN, Shishniashvili TE, Margveshvili VV, Kobakhidze KA. [Features of the elemental composition of hard tissues of teeth, depending on the state of the environment]. Meditsinskie novosti Gruzii. 2014;1(226):7-11. Russian.

22. [Lead poisoning and health. Information]. WHO Fact Sheet number 379, September; 2013. Russian.

23. Pavlovskaya NA, Danilova NI. [Clinical and laboratory aspects of early detection of lead intoxication]. Meditsina truda i prom. ekologiya. 2001;5:18-22. Russian.

24. Zaytseva NV, Ustinova OYu, Zemlyanova BA, Kir'yanov DA. [Pathogenic communication markers of bone metabolism and clinical and laboratory parameters in children with chronic low-dose load metals]. Vestnik Permskogo universiteta. 2009;9:168-176. Russian.

25. Plachkov SF. [Heavy metals in the fetuses of pregnant women - residents of large industrial cities and

hygienic rating]. *Medichni perspektivi*. 2008;13(4):69-71. Ukrainian.

26. Prokhonchuk AA, Zhizhina NA, Tigranyan RA. [Bone homeostasis in the norm and experimental exposure]. M.: Nauka. 1984;200. Russian.

27. Rakhmanin YuA, Mikhaylova RI. [Environment and Health: Priorities for Preventive Medicine]. Sb. materialov plenuma «Prioritety profilakticheskogo zdorovokhraneniya i ustoychivogo razvitiya obshchestva: sostoyanie i puti resheniya problem, 12-13 dek. 2013. 2013;3-7. Russian.

28. Revich BA. [Biomonitoring of toxic substances in the human body]. *Gig. i sanit.* 2004;6:26-31. Russian.

29. Korbakova AI, Sorkina NS, Molodkina NN. [Lead and its effect on the body (a review)]. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2001;5:29-34. Russian.

30. Trakhtenberg IM, Bilets'ka EN, Demchenko VF. [Lead in industrial cities: external exposure, biomonitoring markers of performance and effect, prevention]. *Dovkillya ta zdorov'ya*. 2002;22(3):10-12. Ukrainian.

31. Sikora VZ, Romanyuk KA. [Violation of structure and mineral composition of bones under the influence of heavy metals and its correction with moderate dynamic loads]. *Visnik morfologii*. 2009;15(1):29-30. Ukrainian.

32. Skal'nyy AV, Bykov AT, Limin BV. [Diagnosis, prevention and treatment of lead poisoning]. *Zashchita*. 2002;52. Russian.

33. Starichenko V.I. [Individual peculiarities of kinetics of osteotropic substances]: Avtoreferat diss. d.med.n. Chelyabinsk. 2007;50. Russian.

34. Trakhtenberg IM, Lugovskoy SP. [Role of endothelium in the mechanisms of development of vasotoxic effects of lead]. *Zhurnal AMN Ukraini*. 2005;11(1):63-74. Russian.

35. Serdyuk AM, Belitskaya EN, Paran'ko NM, Shmatkov GG. [Heavy metals of the external environment and their impact on the reproductive function of women]. *Dnepropetrovsk : ART – PRESS*. 2004;148. Russian.

36. Emsli Dzh. [Elements]. M.: Izd-vo "MIR". 1993;25. Russian.

37. Cleymae R, Retief PY. A comparative study of the lead and cadmium content of surface enamel of Belgian and Kenyan children. *Sc. Total Environ*. 1990;104(3).

38. Bernard SSF. Dosimetric data and metabolic model for Lead. *Health Phys*. 32:44-46.

39. Boskey AL. Bone mineral crystal size. *Osteoporos Int*. 2003;14(5):16-21.

40. Choudhury H, Muydipolli A. Potential considerations, & concerns in the risk characterization for the interaction profiles of metals. *Inohan G. Med Res*. 2008;128 (4):462-83.

41. Peraza MA, Ayalop-Fierro F, Barder DS. Effects of micronutrients on metal toxicity. *Environ Health Perspect*. 1998;106(1):203-16.

42. Julson B, Mizon K, Smith H. Evidence Central: Skeletal lead release during bone resorption: effect of biphosphate treatment in a pilot study. *Environ. Health Perspect*. 2002;110:1017-24.

43. Fischbach FT, Dunning MB. *Manual of Laboratory and Diagnostic Tests*. N/Y.: Lippincott Williams Wilkins. 2008;1344.

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

45. Popovic M, Mc Neit FE, Chettle DR. Impact of occupational exposure on lead levels in women. *Environ. Health Perspect*. 2003;113(4):478-84.

46. Iross KA, Berndt CC, In Kohn MI, Rakova I, Hughes IM. Biomedical Application of Apatites. Phosphates: geochemical, geobiological and materials importance. *Mineralogical Society of America. Series: Reviews in mineralogy and geochemical*. 2002;48:631-72.

47. Mahaffey KR. Environmental lead toxicity: nutrition as a component of intervention. *Environ Health Perspect*. 1990;89:75-78.

48. Michael B, Leviton A, Bellingez D. Blood lead tooth relationship among Boston children. *Bull. Environment and Toxicology*. 1989;43(4):485-92.

49. Patrick L. Lead toxicity: a review of the literature. Part 1: Exposure, evaluation and treatment. *Alternative Medicine Review*. 2006;11(1):1-22.

50. Paulozzi LG, Shapp G, Drawbaugh RE, Carney JK. Prevalence of lead poisoning among two year-old children in Vermont. *Pediatrics*. 1995;96(1):78-81.

51. Shpak AD, Brik AB, Karbovskiy VL, Posenteld LI. Properties of nanoscale particles on the basis of metals localized into biological tissues. *Progress in physics of metals*. 2003;4(4):303-36.

52. Rabinowits MB. Relating too blood lead levels in children. *Bull. Environment Contamination And Toxicology*. 1995;6(55):853-7.

53. Rosin A. The long-term consequences of exposure to lead. *IMAJ*. 2009;11:689-94.

54. Campbell GE, Rosier RN, Novotny L, Puras GE. The association between environmental lead exposure and bone density in children. *Environ Health Perspect*. 2004;112:1200-03.

55. Hu H, Shih R, Rthenberg R, Schwartz BS. The epidemiology of lead toxicity in adults: measuring close and consideration of other methodological issues. *Environ. Health Perspect*. 2007;115(3):455-62.

56. Wakefield I. The lead effect? *Environ. Health Perspect*. 2002;10(10):A574-A580.

57. Wopenka B, Pasteris ID. A mineralogical perspective on the apatite in bone. *Material science and engineering*. 2005;25:131-43.

58. Yong-Soo Choi. Pathophysiology of degenerative disc disease. *Asian Spine G*. 2009;3(1):39-44.

Стаття надійшла до редакції
10.04.2014