

УДК 612.039(075.8)

ПРОБЛЕМА ОБЕСПЕЧЕНИЯ ОРГАНИЗМА ЭССЕНЦИАЛЬНЫМИ МЕТАЛЛАМИ В СОВРЕМЕННОЙ ДИЕТОЛОГИИ И НУТРИЦЕВТИКЕ

Шафран Л.М., Пыхтеева Е.Г., Большой Д.В.

Украинский НИИ медицины транспорта, Одесса

За последнее десятилетие существенно возросло число публикаций и объем информации о существенной роли эссенциальных металлов (ЭМ) в процессах жизнедеятельности организма, сохранении здоровья и развитии широкого круга заболеваний. Поскольку обеспечение ими организма, в том числе и восполнение недостатка, происходит преимущественно алиментарным путем (рацион питания и питьевая вода), важно изучить уровни содержания, механизмы нарушения гомеостаза при одновременном поступлении в организм токсичных металлов (ТМ) для решения задач профилактики и коррекции микроэлементозов и металлопатий. Это и явилось целью данного исследования, выполненного на основе анализа литературы и материалов собственных исследований.

Проведен поэтапный анализ более 500 публикаций, обследовано 976 человек из контингентов повышенного риска, лиц обоего пола, в возрасте от 6 до 70 лет. Среди них 595 здоровых мужчин (18-50 лет), 175 детей и подростков (6-14 лет), 64 беременные женщины (19-33 лет) и 145 больных (18-60 лет), находившихся на стационарном лечении в кардиологическом, эндокринологическом и нефрологическом отделениях. Определение содержания широкого спектра ЭМ и ТМ в биообъектах (волосы, кровь, моча) проводили методом атомной абсорбции на спектрометре «Сатурн-3» и атомно-эмиссионным методом на эмиссионном многоканальном спектрофотометре типа «ЭМАС-2000», ртути — методом холодного пара на анализаторе ртути «Юлия-2М». Исследования пищевых продуктов (563 образцов 38 наименований растительного и животного происхождения) показали, что все они могут обеспечить адекватный уровень потребления эссенциальных металлов (Co, Cu, Fe, Mn, Mo, Ni, Zn) и одновременно являются безопасными по содержанию токсичных микроэлементов (As, Cd, Hg, Pb, Sn, St). В то же время у обследованных здоровых лиц в 15,7-44,9 % случаев содержание ЭМ и ТМ в биосредах существенно отличалось от рекомендованных норм. У подростков признаки дисгомеостаза ЭМ определены у 56,5 % обследованных, у детей — в 44 % проб, у беременных женщин — в 42,2 % случаев. У больных признаки и степень микроэлементоза коррелировали, прежде всего, с выраженностью хронической болезни почек, эндокринной и сердечно-сосудистой патологией.

Проведенные исследования позволили вскрыть ряд механизмов, лежащих в основе микроэлементозов, показать, что металлонефропатии и другие вызываемые ТМ патологические нарушения, как правило, развиваются на фоне предшествующего дисгомеостаза ЭМ, что необходимо учитывать при алиментарном и других способах коррекции и профилактики таких состояний.

Ключевые слова: эссенциальные микроэлементы, токсичные металлы, микроэлементоз, металлопатия, нутрицевтика

Введение

Гомеостаз эссенциальных металлов (ЭМ) в организме человека обеспечивается механизмами контроля и регуляции на всех этапах клеточного метаболизма и биотрансформации: от путей поступления (всасывания, преимущественно в желудочно-кишечном тракте) к функционированию и до выведения (экскреции) с фекалиями и мочой. Причем, для разных биоэлементов степень надежности систем регуляции гомеостаза осуществляется разными путями, существенно отличается по перечню участников и характеру устойчивости образуемых ими метаболических цепочек и каскадов, а также биологической значимости [1, 2].

Поскольку основным путем поступления минеральных веществ в организм является алиментарный, для обеспечения человека этими жизненно важными компонентами необходимо, прежде всего, поддерживать их требуемое количество и баланс в продуктах питания и употребляемой пище [3]. Поэтому данному аспекту биоэлементологии уделяется большое внимание в **диетологии** (науке о рациональном питании, а также о лечении больных с помощью диеты) [4-6] и ее современной версии — **нутрицевтике** (новой научной дисциплине, изучающей пищевые ингредиенты, продукты, биологически активные добавки (БАДы), входящие или дополнительно вводимые в рацион питания, обладающие лечебно-профилактическими свойствами и специально применяемые для сохранения здоровья, предупреждения и лечения определенных заболеваний) [7]. Автором термина «нутрицевтика», который вошел ныне в Оксфордский словарь английского языка, считают доктора Стивена Л. ДеФелиса из США (Stephen L. DeFelice, M.D.) [8]. И хотя нутрицевтика в ряде стран еще не получила прав гражданства, разработанные на ее основе принципы и активные компоненты питания — **нутрицевтики** (практически синоним БАДов) находят все большее распространение и успешное применение в

профилактических целях по всему миру. В состав этих продуктов, как правило, входят витамины, биогенные микроэлементы и эссенциальные металлы, другие физиологически необходимые и незаменимые вещества. Их доступными источниками являются также овощи, ягоды и фрукты, оптимальное потребление которых, согласно рекомендациям ВОЗ, составляет 400-600 г в день, что по эффективности превосходит отдельно взятые БАДы и нутрицевтики по своим профилактическим антиоксидантным, антимикробным и противоопухолевым свойствам [9-11].

Необходимость для организма БАДов, в том числе минеральных веществ и микроэлементов, закономерно изменяется по стадиям онтогенеза в зависимости от возраста, пола, профессиональной и других видов деятельности, страны и региона проживания, доминирующих традиций, состояния здоровья, других антропогенных и природных факторов окружающей среды [12-14]. Степень же усвоения и реализации их биоактивных свойств в процессе жизнедеятельности коррелируются, прежде всего, с характером питания (диета, соотношение пищевых ингредиентов животного и растительного происхождения, обеспеченность рациона незаменимыми компонентами). При этом само понятие «рациональное питание», как и «эссенциальность» микроэлементов, изменяется по мере накопления новых научных данных, раскрывающих ранее неизвестные метаболические, физиологические, индивидуальные и популяционные эпигенетические, фенотипические и эволюционно-генетические особенности компонентов питания и диеты в целом [15-17].

В литературе накапливается все больше данных о том, что нерациональное питание, в том числе ряд общепринятых и традиционных региональных диет, приводит к снижению биодоступности, усвояемости и дефициту отдельных биоэлементов, повышают риск микроэлементозов и сопутствующих заболева-

ний, обычно включаемых в число т.н. «болезней цивилизации» [18]. При этом дети, беременные женщины и лица пожилого возраста справедливо относятся к контингентам повышенного риска [19-24].

Количество исследований в данном направлении особенно интенсивно стало возрастать за последние 20 лет, охватывая все новые аспекты этой сложной междисциплинарной проблемы. В них ставятся многие важные в теоретическом и практическом плане вопросы, которые не только требуют дальнейшей разработки, но и заслуживают внимания со стороны практикующих врачей и фармацевтов. Так, уже в 90-х годах прошлого столетия Европейское сообщество развернуло масштабный проект по установлению эталонных значений микроэлементов в человеческих тканях (Trace Element Reference Values in Human Tissues — EURO TERVIHT) [15, 25, 26]. Проект предусматривает долгосрочное международное сотрудничество специализированных лабораторий стран Европы для преодоления высокой флуктуации опубликованных концентраций следовых металлов в жидкостях и тканях организма человека, наблюдаемой в многочисленных разноплановых гигиенических, клинических и экспериментальных исследованиях. И хотя разработка эталонных значений микроэлементов признается в качестве фундаментальной предпосылки для оценки состояния питания, гомеостаза микроэлементов и рисков для здоровья, к сожалению, в отечественной гигиене и диетологии сохраняется во многом механистический подход в общих принципах построения и оценке эффективности рациона питания для обеспечения необходимого качества жизни и сохранения здоровья населения. Это в равной мере относится к макро- и микронутриентам. Так, согласно Приказу Минздрава Украины от 18.11.99 г. № 272 «Об утверждении Норм физиологических потребностей населения Украины в основных пищевых веществах и энер-

гии», действовавшем до сентября 2017 г., для всех категорий взрослого населения, независимо от возраста, пола, физической и умственной нагрузки, были установлены единые нормы (суточная потребность) для основных (биогенных и эссенциальных) минеральных веществ. Дифференцированные нормы были предусмотрены только для детских контингентов. Лишь только в новом одноименном Приказе Минздрава Украины от 03.09.2017 № 1073 [27] сделана попытка устранения этого пробела, хотя ряд научно обоснованных требований современной общей диетологии и микронутрицевтики, в частности, остались за пределами документа. Кроме того, в связи с ликвидацией государственной санэпидслужбы и отсутствием в стране ее субституттов, фигурирующие в приказе нормативы носят безадресный и, в сущности, лишь декларативный характер. Необходимы дальнейшие коллективные усилия для более глубокого анализа и обобщения накопленной в Украине достаточно обширной информации по разным аспектам современной микроэлементологии для более полного и рационального внедрения в практику, в науках о питании и здоровье населения [28]. Тем более, что некоторые отстаиваемые позиции остаются противоречивыми и требуют дальнейших исследований и углубленного анализа.

Поэтому **цель** настоящего исследования состояла в проведении аналитического обзора литературы и обобщении результатов собственных исследований по оценке гомеостаза эссенциальных и экспозиции организма человека токсичными металлами для изучения патогенетических механизмов развития металлотоксикозов и металлопатий алиментарного, профессионального и экологического генеза для последующей разработки предложений по удовлетворению потребностей организма в биологически активных микроэлементах, поддержанию их гомеостаза как обязательных условий рационального питания и

сохранения здоровья населения.

Материалы и методы исследования

Мета-анализ 264 отобранных публикаций по проблеме проводили на основе общедоступных баз данных (PubMed, Web of Science, the Cochrane Library, Академия Google, научная библиотека им. В.И. Вернадского), подписок журналов в свободном доступе с ограничениями по срокам публикации, полноте охвата проблемы, наличию новых аспектов, перекрестных ссылок и возможному вкладу в формирование общей концептуальной модели авторов данной публикации (с частичным использованием системы PRISMA [29]).

Всего было обследовано 976 человек, граждан Юго-Западного региона Украины, лица обоего пола, в возрасте от 6 до 70 лет, среди них 175 детей и подростков (6-14 лет), 595 здоровых мужчин (18-50 лет), в том числе водители автотранспорта, моряки, маляры-судоремонтники, железнодорожники, пожарные-спасатели, ремонтники линий связи, лица других профессий, работающие во вредных и опасных условиях труда. В общее число вошли также 64 беременные женщины (19-33 лет) и 145 больных (18-60 лет), находившихся на стационарном лечении в кардиологическом, эндокринологическом и нефрологическом отделениях. Все исследования проводили на добровольных началах с учетом требований биоэтики. Рацион питания обследованных лиц специально не регулировался, включал характерные для данного региона продукты животного и растительного происхождения (смешанная диета) в разных соотношениях.

Определение содержания металлов в биосредах (волосы, сыворотка крови, слюна, моча) и в пробах пищевых продуктов, представленных на экспертизу по показателям безопасности в соответствии с МБТ 5061-89 и другими нормативными и рекомендательными документами [27, 30, 31], проводили методом

атомной абсорбции на установке «Сатурн-3» (Украина) и атомно-эмиссионным методом на эмиссионном многоканальном спектрофотометре типа «ЭМАС-2000» (Белоруссия). Содержание ртути в биообъектах определяли методом холодного пара на анализаторе ртути «Юлия-2М» (Украина) [32]. Нами использовался метод концентрирования микроэлементов для их атомно-эмиссионного определения, разработанный МП «Альтаир» (согласно договора № 374 от 23.06.2008). Метод позволяет концентрировать тяжелые металлы (Pb, Cd, Cu, Sn, Fe, Mn, Cr, Ni, Hg, Tl, Co, V, Ag, Zn, лантаноиды), а также Al, Ba, Sr, Be. Метод непригоден для концентрации As, Sb, щелочных металлов, Ca, неметаллов. Статистическую обработку результатов исследований осуществляли с помощью пакета программ в Microsoft Excel [33].

Результаты собственных исследований

Систематически проводимый мониторинг широкого ассортимента поступающих в питание населения Одесского и других регионов Украины отечественных и импортных пищевых продуктов (563 образцов 38 наименований растительного и животного происхождения) показали, что все они могут обеспечить адекватный уровень потребления эссенциальных металлов (Co, Cu, Fe, Mn, Mo, Ni, Zn) и одновременно являются безопасными по содержанию токсичных микроэлементов (As, Cd, Hg, Pb, Sn, St) [27, 30, 31]. Тем не менее, эти показатели не в полной мере отражают даже первую стадию оценки гомеостаза микронутриентов в организме человека. В этом плане более информативны результаты определения содержания основных эссенциальных (ЭМ) и токсичных металлов (ТМ) в биосубстратах организма человека.

Известно [2, 13, 34], что показателем микроэлементного статуса человека может быть содержание металлов в различных биосубстратах. Для этого используют кровь, мочу, слюну, волосы,

ногти, молочные зубы, биоптаты тканей и др. Каждый биосубстрат характеризует разные стороны гомеостаза и нагрузки организма металлами. В частности, образцы волос, зубов, плаценты удовлетворительно отражают результаты хронического груза человека алиментарного, производственного, экологического генеза, а образцы крови, слюны и мочи — преимущественно баланс элементов в момент отбора проб [35-37]. Причем, алиментарный фактор во многих случаях играет определяющую роль в развитии первичных микроэлементозов [38] и полиэтиологически обусловленных дизэлементозов [2, 39, 40].

В наших исследованиях даже у обследованных нами здоровых лиц, несмотря на потенциально достаточный уровень обеспечения организма микроэлементами, в 15,7 - 44,9 % случаев результаты определения ЭМ и ТМ существенно отличались от рекомендованных норм (табл. 1). Причем, число обследованных с повышенным содержанием ЭМ в волосах и сыворотке крови было в 2-5 раз меньшим, чем количество лиц с их недостаточным (в сопоставлении с граничными нормативными величинами) содержанием.

По подавляющему большинству позиций число лиц с изменениями содержания ЭМ в крови преобладало над таковым в волосах. Данный факт представляет, на наш взгляд, большой интерес, поскольку в разных исследованиях (по данным литературы), как правило, используются разные биосубстраты. Какой из них является более информативным, зависит, прежде всего, от задач, решаемых в конкретной ра-

боте, поскольку каждый субстрат характеризует определенные особенности гомеостаза исследуемых металлов. В этой связи следует согласиться с Н.Т. Дelves [41], который еще 30 лет тому назад подчеркивал, что «хотя анализ микроэлементов жидкостей и тканей тела является наиболее полезным и наиболее часто используемым методом оценки состояния микроэлементов, он имеет ограниченную ценность, и ни один тест не может считаться идеальным для любого элемента». Учитывая высокую динамичность показателей содержания металлов в крови, можно полагать, что установленные нами различия преимущественно связаны с поступлением соответствующих ЭМ с пищей.

Наряду с индивидуальными отличиями диеты, в основе наблюдаемого явления могут лежать такие особенности профессиональной деятельности, как экспозиция вредными физическими, химическими и биологическими факторами, высокая тяжесть и напряженность труда. Подтверждением этому могут служить наши исследования среди находившихся в Центре медико-психологической реабилитации пожарных-спасателей. На рис. 1 представлены данные об уровне в крови эссенциальных металлов в трех основных группах реабилитантов (пожарные, водители пожарных автомобилей и командный состав (в % по отношению к контролю)).

Из представленных данных, а также материалов наших комплексных ис-

Таблица 1

Число обследованных взрослых здоровых лиц (%) с отклонениями в содержании основных эссенциальных металлов (Cu, Fe, Zn) по отношению к рекомендованным нормам

Показатели	Металлы, число лиц с отклонениями от нормы, %		
	Zn	Fe	Cu
Волосы			
Выше нормы	5,1	10,5	11,4
Ниже нормы	32,2	15,2	19,8
Всего с отклонениями	37,3	25,7	31,2
Сыворотка крови			
Выше нормы	15,6	4,4	9,3
Ниже нормы	29,7	21,7	34,9
Всего с отклонениями	45,3	26,1	44,2

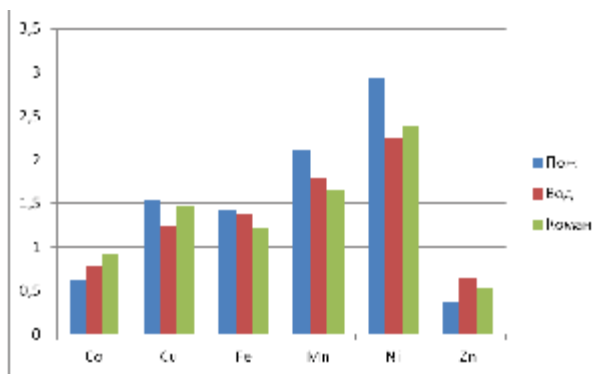


Рис. 1. Содержание эссенциальных металлов в крови у пожарных-спасателей по отношению к контрольной группе (%)

следований по промышленно-транспортной металлургии [42-44], вытекают, как минимум, три важных позиции. Во-первых, наиболее чувствительными к действию профессиональных факторов в количественном выражении являются Ni и Zn с разнонаправленными тенденциями.

В этом плане рост уровня Ni и Mn в крови может отражать активацию компенсационных процессов, в том числе за счет изменения активности таких антиоксидантных ферментов, как Mn-SOD, других Mn-содержащих окислительно-восстановительных соединений, порфиринов Mn и MitoQ10 [45, 46], Ni-SOD и содержащих Ni каталитически активных металлопептидов [47, 48]. В этой связи, снижение уровня Co в крови может быть обусловлено как дефицитом витамина B₁₂, так и конкурентными отношениями Co и Ni [49]. Мобилизация из депо и более активное всасывание в кишечнике Mn и Ni могут являться ответом на рост потребности, поскольку они выступают как субститут ингибированных токсичными продуктами горения и всем комплексом специфичных профессиональных факторов других антиоксидантных систем (глутатионовой, Cu,Zn-SOD и др.), восстановление которых протекает с доминирующим участием нейровегетативных механизмов, микронутриентов и является признаком адаптационно-компенсаторной перестройки организма пожарного-спасателя [50-52]. В то же

время, необходимо учитывать опасность роста содержания Ni в биосубстратах в связи с его аллергенными свойствами, на что обращают внимание при профилактических и диагностических обследованиях контингентов риска [53-55].

Во-вторых, общеизвестно, что основным вредным фактором при пожарах является гемотоксикант — оксид углерода (II). Он одновременно обладает сигнальными свойствами в плане компенсаторной стимуляции гемопоеза. Вероятно, поэтому не случайно, уровень задействованных в сопряженных антианемических и антигипоксических системах эссенциальных металлов (Fe, Cu, Mn) в крови во всех группах пожарных-спасателей превышал таковой в контроле [56]. Отрицательная динамика этого совокупного показателя может быть также информативным высокочувствительным биомаркером развития дизрегуляторных процессов, обусловленных снижением компенсаторных возможностей биосистемы под влиянием гипоксии и оксидативного стресса.

В-третьих, как показали результаты проведенных исследований, у пожарных-спасателей прослежена отчетливая тенденция к росту содержания в крови токсичных металлов по отношению к рекомендованным максимально допустимым уровням (ТМ). В среднем по группе: Al — в 1,4, Cd — в 2,1, Pb — в 1,7, Sb — в 1,8, Sn — в 2,3 раза. Результаты сравнительного расчета интегральных показателей вероятности хронического токсического воздействия (суммарно по эссенциальным и токсичным металлам по А.О. Лойту [57] и В.С. Рукавишникову [58]) соответствовали условно опасному и умеренно опасному уровням в пользу ЭМ.

Интегральная оценка устойчиво фиксируемых изменений баланса ЭМ и ТМ позволяет высказать гипотезу о ведущей роли дисгомеостаза ЭМ в патогенезе профессионально обусловленных микроэлементозов и металлопатий.

Именно в этом плане имеющиеся в нашем распоряжении данные позволяют говорить о **металлопатиях** как первичных нарушениях гомеостаза ЭМ профессионального, экологического, алиментарного, наследственно обусловленного генеза, формирующихся преимущественно на клеточном уровне, как правило, на фоне нарушения транспортно-прямого или относительно недостатка биодоступного (биоактивного) металла с дискоординацией основных этапов (фаз) межклеточного обмена ксенобиотиков как условия реализации нарастающего повреждающего действия неэссенциальных (токсичных) металлов (ТМ).

Наши исследования, а также полученные преимущественно в последние годы данные других авторов убедительно показали, что ЭМ органично входят в систему микронутрицевтиков, которая включает большой перечень незаменимых биологически активных веществ, не синтезируемых организмом человека и животных, которые выполняют ряд ключевых метаболических и физиологических функций, обеспечивая рост и развитие, жизнедеятельность и инволюцию организма от эмбриогенеза до клеточной и биологической смерти. Высокий динамизм системы, взаимодействие с макромолекулами (нуклеиновыми кислотами, белками, жирами, углеводами) обеспечивают ей участие вместе с центральной и вегетативной нервной, иммунной, эндокринной и эндотелиальной системами в выполнении регуляторной, защитной и антиоксидантной функций в организме [2, 38, 59]. Последняя включает, в частности, предотвращение и борьбу с токсическим действием неэссенциальных металлов, а также формирование функциональной системы для защиты организма от многочисленных видов заболеваний.

В наших исследованиях это наиболее четко прослежено на примере металлонефропатий (ртутной, кадмиевой, свинцовой и др.). И только при достаточ-

но высоких исходных уровнях контаминации организма ТМ, появлении специфических признаков отравления можно постулировать первичный характер металлотоксикозов (отравлений токсичными металлами). Для последних характерны такие атрибуты, как наличие определенного источника поступления ТМ в организм, относительно высокое содержание в биосубстратах, «исходная» выраженность морфофункциональных нарушений, существенно облегчающих постановку диагноза, и в то же время выдвигающих необходимость принятия комплекса неотложных лечебных мероприятий, включая антидотную терапию. Это было прослежено нами при обследовании маляров доковых цехов судоремонтных заводов, ремонтников-телефонистов, а также членов экипажа т/х "Сармен" с острым отравлением ртутью. В подобных случаях алиментарные способы борьбы с гипоксией, управления гемопозом, восстановления гомеостаза ЭМ, необходимо шире использовать в арсенале средств профилактики в медицине труда и на всех этапах реабилитации контингентов повышенного профессионально обусловленного риска развития микроэлементозов [60, 61].

На дизадаптивный характер наблюдаемых изменений указывают также взаимосвязанные с гомеостазом ЭМ сдвиги в энергетическом и, особенно, белковом обмене, наиболее четко и последовательно прослеживаемые на экспериментальных моделях *in vivo et in vitro*. Это, как показали проведенные исследования [61, 62], прежде всего касается транспортных белков (металлотронеин, трансферрин, ферритин, церулоплазмин, липокалин и др.), которые на протяжении последних десятилетий являются объектом возрастающего интереса исследователей, а накапливающиеся данные, их анализ и обобщение стали основой новой парадигмы в науках о питании, биоэлементологии, профилактической и клинической медицине. Достаточно в этой связи напомнить о новых

представлениях относительно гомеостаза гемового и негемового железа в норме и патологии с участием ряда белков, обладающих транспортными и каталитическими свойствами, транспортерах меди, цинка [63-65]. К последним, наряду с сывороточным альбумином, семейством металлотионеинов, относительно недавно, например, присоединились 14 транспортеров ZIP₁₋₁₄ (импортеры Zn) и 10 — ZnT₁₋₁₀ (экспортеры Zn) [66]. Стали более понятными механизмы развития железodefицитных анемий, которыми страдает около 2 млн. жителей нашей планеты, повышенная чувствительность к недостатку меди процессов синтеза катехоламинов, мелатонина в коже и мозгу, нарушение функций белков, составляющих более чем 10 % представителей человеческого протеома, активности более чем 300 ферментов, угнетения процессов синтеза ДНК и трансдукции клеточных сигналов при дефиците ЭМ. По системе обратной связи они стимулировали рост числа исследований о роли ЭМ в питании и путях его коррекции, а также дальнейшему развитию концепции рационального питания, дифференциации понятия недоедания с включением в него микронутриентов [1, 4, 6, 67, 68].

Прогрессу наших знаний в данном направлении способствовали новые аналитические возможности, широкое внедрение омикс-технологий и биоинформатики, позволившие перейти от изучения и безуспешной регуляции уровней отдельных микроэлементов и металлов в организме к представлению о системе микронутриентов, металломе, их визуализации с позиций металломики и протеомики (металлопротеомики), поскольку изучение металло-белковых взаимосвязей раскрывает механизмы поглоще-

ния, транспорта и выведения, прежде всего, комплекса ЭМ, которые необходимы для нормального осуществления физиологических функций белками и нуклеиновыми кислотами в биологических системах [69, 70]. Большой объем разноплановых собственных исследований и систематический анализ данных литературы, которые в течение ряда лет проводится в нашей лаборатории, главным образом, в связи с углубленным изучением семейства металлотионеинов (МТ), позволил раскрыть новые механизмы и взаимосвязи, определяющие ведущую роль МТ в формировании универсальной металлотранспортной системы, которая выполняет нутрицевтическую, детоксикационную, регуляторную роль в организме, что открывает перспективы использования МТ вместе с дифференцированными комплексами ЭМ в терапевтических и профилактических целях [71, 72].

Среди эпигенетических рисков для здоровья населения, наряду с профессиональными, следует выделить экологические, а наиболее уязвимыми контингентами являются дети, подростки и беременные женщины [73-75]. При обследовании авторами настоящего сообщения 75 здоровых девочек-подростков в возрасте 14-16 лет, с высоким уровнем физического и умственного развития, общее содержание металлов в образцах волос было невысоким (табл. 2).

Однако, высокий уровень разброса конкретных значений (величина З_у) потребовал более детального анализа данных. Для этого проведено ранжирование полученных результатов: для эссенци-

Таблица 2

Средние значения содержания элементов в волосах подростков, (n = 75)

	Металл, концентрация, мкг/г							
	Fe	Co	Cu	Zn	Ni	Cd	Pb	Al
Норма	192-230	0,013-0,035	10,0-28,0	130-200	< 0,4	< 0,15	< 5,0	< 20,0
Среднее (M)	203,1	0,027	24,5	165,8	0,313	0,081	3,3	15,2
m	4,3	0,001	0,9	4,8	0,028	0,006	0,14	0,6
З _σ	110,9	0,034	23,5	123,6	0,715	0,160	3,67	16,2

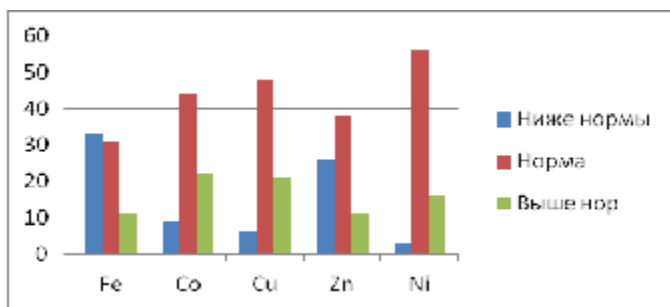


Рис. 2. Содержание эссенциальных металлов в волосах подростков

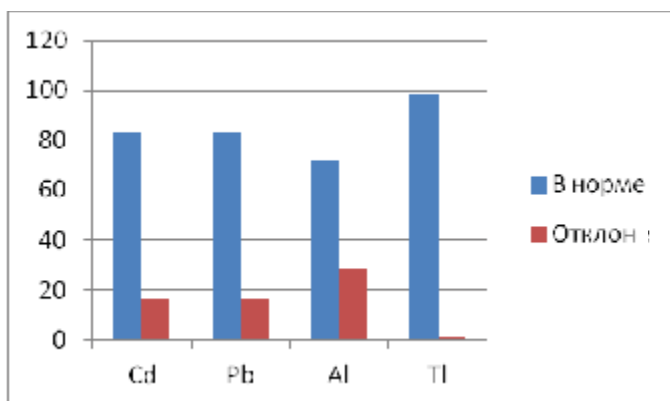


Рис. 3. Содержание токсичных металлов в волосах девушек-подростков

альных элементов на 3 группы — ниже нормы, в пределах нормы, выше нормы (рис. 2); для токсичных элементов — на 2 группы: в норме и выше нормы (рис. 3).

Из представленных на рис. 2 данных видно, что практически более чем в половине проб отмечен дисбаланс содержания микроэлементов в волосах подростков (у 56,6 % обследованных). Уровни Fe и Zn чаще снижались (у 33 и 26 %, соответственно), тогда как Co, Cu и Ni возрастали (у 16-22 %). Снижение Fe и Zn у девочек-подростков могло быть связано с возрастной гормональной перестройкой [76], нерациональным питанием [77, 78], экспозицией ТМ [74, 79].

Что касается токсичных металлов, то превышение допустимых норм имело место у относительно небольшой группы,

численность которой не превышала 17 % по Cd и Pb, и только по Al приближалась к 30 %.

Полученные данные, особенно снижение соотношений Zn/Cu, Zn/Cd, Zn/Pb у 36-45 % обследованных, свидетельствуют о необходимости коррекции рациона, в том числе и за счет добавления микронутриентов. Вероятно, экологически обусловленное повышенное содержание ТМ в волосах (и в организме в целом) носит вторичный характер и развивается на фоне дисбаланса ЭМ. Их уровень должен быть предметом не только мониторинга, но и систематического периодического контроля для активного управления (при необходимости) функциональными изменениями в организме в период интенсивного развития.

Не менее уязвимыми в плане элементного гомеостаза являются дети в возрасте 4-7 лет [79]. В рамках мониторинга детей младшего школьного возраста (5-7 лет) нами было исследовано 100 образцов крови на содержание эссенциальных (Ca, Mg, Zn, Fe, Mn) и токсичных (Cd, Hg, Pb) металлов, а также МТ в эритроцитах. Исследования показали (табл. 3) что у 44 % детей уровень цинка в крови ниже установленной нормы.

При этом одновременно было отмечено существенно более низкое (в 2 раза) содержание МТ в эритроцитах крови, т.е. признаки нарушения транспорта Zn, определяющего биодоступность данного биоэлемента для клеточного мета-

Таблица 3

Взаимосвязь концентраций Zn и содержания МТ в крови обследованных детей в возрасте 5-7 лет (n = 100)

Концентрации Zn (мг/дм ³) как маркер обеспеченности организма ребенка цинком	Число обследованных, %	Содержание МТ в эритроцитах, мкг/г белка, M ± m, (P > 0,95)
Норма, > 1,0	56	47,95 ± 3,91
Дефицит, < 1,0	44	23,53 ± 1,91

болизма. При этом следует подчеркнуть, что для анализа обеспеченности цинком можно использовать содержание МТ в эритроцитах только в том случае, когда исключена первичная или вторичная экспозиция кадмием. Как показали проведенные исследования, в случае превышения концентрации кадмия в эритроцитарной массе выше 20 мкг/кг, МТ отражает ответ организма на экспозицию этим ТМ.

Примерно такие же взаимосвязи имеют место у беременных женщин, у которых, помимо физиологической перестройки организма, нарушения биоэлементного гомеостаза наиболее часто связаны с курением [80, 81], причем эта вредная привычка могла существовать задолго до наступления и даже планирования беременности, часто в подростковом возрасте. По нашим данным, накопленный за годы активного или пассивного курения кадмий депонируется в костях и повторно поступает в кровоток во время наступившей беременности при мобилизации кальция из костной ткани. Обширные исследования в этом направлении были проведены в разных странах мира, что послужило одним из важных аргументов для запрещения курения в общественных зданиях и на рабочих местах. Кинетика процесса зависит не только от интенсивности (числа выкуриваемых сигарет) и, но и общего времени экспозиции. Так, в Китае, где число курящих женщин невелико (3,8 % в 1996, 2,6 % в 2002, и 2,0 % в 2010 году), общая численность некурящих женщин детородного возраста (15-49 лет), которые систематически подвергались воздействию табачного дыма (пассивное курение и вторичная экспозиция), составила 65,1 % [82].

В наших исследованиях у курящих беременных женщин практически в 100 % случаев содержание ТМ волосах, в первую очередь Cd, статистически достоверно ($p < 0,01$) превышало таковое у не курящих. Уровни Hg и Pb также имели тенденцию к росту, а содержание ЭМ,

главным образом, Fe и Zn, было существенно сниженным. В ряде случаев (42,2 %) наиболее выраженные изменения концентраций ЭМ наблюдались в других биосубстратах (кровь, моча). И хотя превышение по отдельным представителям ТМ незначительно отличалось от верхней границы нормы, не достигало порогов острого действия, с учетом синергического характера их взаимодействия у беременных женщин, а также вторичного дефицита ЭМ, установлена тесная взаимосвязь между признаками дизэлементоза и гестозами у наблюдавшихся беременных и рожениц (гипертензия, нефропатия, преэклампсия). В ряде случаев наблюдались проявления парадоксальной токсичности, которые корреспондировались с подтвержденной экспериментально характерной динамикой биохимических и физиологических биомаркеров токсикоза беременности [83, 84].

Концепция парадоксальной токсичности получила дальнейшее развитие в конце 20-го — начале 21-го века в работах E.J. Calabrese и других авторов по гормезису (U-образной биокинетике) для широкого круга ксенобиотиков (проверено на более чем 100 химических веществ, в том числе эссенциальных и токсичных металлов). применительно к разнообразным экологическим ситуациям [85-87]. Токсикокинетика и токсикодинамика изучаемых явлений убедительно свидетельствуют о принципиальном единстве механизмов адаптации, компенсации и повреждения биологических систем в условиях химической агрессии. На этот аспект проблемы гормезиса справедливо обращают внимание S.A Kim с соавт. [88]. Хотя гормезис, как чрезмерная компенсация адаптивного ответа путем оксидативного стресса, является одним из важных механизмов наблюдаемой нелинейности процессов клеточного метаболизма, направленность функциональных сдвигов может в равной мере отражать восстановление гомеостаза и повреждение, например,

металлотоксикоз. В последнем случае имеет место биоактивация токсичными металлами в малых (иногда подпороговых) дозах ключевых маркеров всех метаболических фаз (I-III) биотрансформации и детоксикации ксенобиотиков (если это адаптивные сдвиги, то, по мнению Q. Zhang с соавт. [89], речь идет преимущественно о двух первых фазах. Однако, предложенная в этой работе схема имеет ограничения, делая акцент, главным образом, на ретикулоэндоплазматической метаболической мельнице в клетке. В этой связи следует напомнить, что суперсемейство цитохромов P450 (более 50 представителей) действительно активно реагирует на химические, эволюционные и экологические сигналы, играет решающую роль в синтезе участвует в детоксикации преимущественно органических соединений, в том числе и путем использования для биотрансформации ксенобиотиков гемсодержащими монооксигеназами цитохрома P-450 [90, 91].

Для биологически значимых доз и концентраций эссенциальных и неэссенциальных (токсичных) металлов также характерна выраженная компартиментализация основных звеньев экспозиции-детоксикации, которая последовательно реализуется в трех субклеточных фракциях: цитоплазма → митохондрии → лизосомы и пероксисомы. Процесс включает активацию ферментов гликолиза → трикарбонового цикла, переаминирования и β-окисления жирных кислот, окислительного фосфорилирования и электронтранспортной цепи → гидролаз, рибонуклеаз и пероксидаз. Если для ксенобиотиков вообще и для их отдельных групп (например, пестицидов, многих групп промышленных и экотоксикантов) эта схема достаточно детально разработана и является скорее традиционной, то в металлومике она допускается скорее по аналогии.

Параллельно запускается механизм оксидативного стресса (активные формы кислорода и свободные радикалы → пе-

роксидация липидов → активация ферментов системы антиоксидантной защиты: каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа). И только третья фаза может быть названа ядерной, поскольку она поскольку она включает поступление ионов металла в ядро и сопровождается метилированием и окислением ДНК, усиленной экспрессией мРНК процессами транскрипции, трансляции, синтеза транспортных белков и может идти по адаптационному либо деструктивному сценарию [92].

В последнем варианте имеет место активация апоптоза и аутофагии, в механизме развития которых ЭМ принадлежит важная роль, а, в частности, негемовое железо выполняет при это сигнальную функцию [93, 94]. Что касается ТМ, то, как показывают результаты проведенных исследований [95], имеет место двухфазный дозозависимый характер действия Cd^{2+} и Hg^{2+} : на уровне низких концентраций (0,05 и 0,5 мкМ/л, соответственно) и при относительном дефиците ЭМ, в первую очередь Zn, происходит активация процессов жизнедеятельности клеток эмбриона почеч человека HEK293 в опытах *in vitro*, тогда как при высоких концентрациях (50 и 500 мкМ/л, соответственно) эти процессы угнетаются. Малые концентрации приводят к ингибированию, а высокие — к росту апоптоза.

Последнее коррелируется с концепцией, отстаивающей положение о роли апоптоза и аутофагии как одного из видов защиты биосистемы (преимущественно на «правом крыле» гормезиса), в том числе и от нарушений микроэлементного гомеостаза [96]. В трактовке и интегральной оценке значимости этих специфичных видов программируемой клеточной смерти необходимо делать акцент на понятии «программируемая смерть», которая также предусматривает возможность ее защитного и деструктивного вариантов [97, 98]. Такого рода сценарии согласуются с двухфазовыми

показателями токсичности, но они нередко оказываются вне поля зрения клиницистов, и «левое крыло» типичной U-образной кривой ошибочно относят к категории физиологически обусловленного (в действительности же в более половины наблюдавшихся случаев — псевдоадаптивного, компенсаторного) ответа, даже при следовании авторов концепции гормезиса [99, 100]. Тем не менее, развитие теории гормезиса позволило связать воедино механизмы адаптации, компенсации и повреждения (от саногенеза до выраженной патологии) на основе взаимосвязи эпигенетической и фенотипической составляющих в формировании и развитии патологических процессов [101, 102].

Нами этот подход был применен при изучении патогенеза металлонефропатий [103, 104]. При этом мы исходили из ставших классическими положений токсикологии и патологической физиологии о нефротоксичности большинства ТМ, не только при профессиональном, но и экологически обусловленном контакте, т.е. при экспозиции малыми дозами этих ксенобиотиков [13-15, 38, 43, 105]. По силе влияния на организм человека ТМ, как и многие другие химические вещества в современных производственных и экологических условиях, относится преимущественно к факторам малой интенсивности [106, 107], а по механизму действия — к веществам общетоксического действия, одним из доминирующих видов которого является нефротоксичность.

В основе формирования патологической функциональной системы чаще всего лежит алиментарный фактор, который способствует накоплению в организме ТМ до пороговых и действующих уровней [1, 73, 79]. При этом, благодаря присущей ТМ выраженной мимикрии [108, 109], они относительно легко встраиваются в работу систем, контролируемых и функционально связанным с ЭМ, приводя к дисгомеостазу последних, а также к системным и дизрегуляторным

изменениям в нейроэндокринных, кардиоренальных, гепаторенальных и других межсистемных связях и взаимодействиях [110-112].

Именно такие нарушения чаще приводят к хронической болезни почек (ХБП), ранее известной как хроническая почечная недостаточность [113]. Среди этиологических факторов обычно упоминают и токсичные металлы, прежде всего As, Cd, Hg, Pb [114], а для сравнительной характеристики определяют Cu, Fe, Zn, и реже Co, Mn, Ni, Se, большинство из которых обладает широким спектром действия, в том числе на сердце и легкие [115]. В интерпретации получаемой информации преобладают стандартные варианты (связывание SH-групп, ингибирование ферментов, инициация оксидативного стресса и угнетение антиоксидантных систем) [116-118], хотя для диетологии, рационального питания и клинической практики такого рода заключения не могут считаться достаточными.

Речь, как правило, идет не об отравлениях ТМ, а о пограничных функциональных состояниях, развивающихся в организме под влиянием суммации комбинированных и сочетанных эффектов многокомпонентных комплексов ТМ, приобретающих уровень действующих с конкурентным снижением биодоступности либо дефиците — дисгомеостазе ЭМ, который, клинически манифестирует себя как компонент ХБП, в первую очередь, по Cd [119, 120]. Поэтому металлонефропатия, как и другие виды металлопатий, не выделяется в отдельную нозологическую единицу. Она является одновременно механизмом, процессом и результатом патологических изменений в метаболизме, функциональном (физиологическом) статусе клеток, органов и систем. Этим определяется сложность диагностики, коррекции и, тем более, профилактики микроэлементозов и металлопатий. В этот процесс вовлекаются высшие психические функции, эмоционально-поведенческие реакции. Не случайно, сегодня лавино-

образно увеличивается число публикаций в данной перспективной области, которая охватывает также нейродегенеративные и другие психосоматические заболевания В клинике чаще всего встречаются не начальные изменения структурно-функционального гомеостаза почек, не первые проявления специфических патогенетических сдвигов, а, например, уже сформированный тубуло-интерстициальный синдром [121, 122]. Не случайно, в литературе имеются указания, что начальные клинические признаки хронической болезни почек возникают в условиях, когда воспалительные, дизурические и склеротические изменения охватывают до 75 % всей массы нефронов, что определяет актуальность поиска информативных маркеров, паттернов, характеризующих, в первую очередь, механизмы раннего повреждения почек нефротоксикантами, в частности, тяжелыми металлами, проявлений нарушения осморегулирующей функции по типу синдрома изогипостенурии, сопровождающего тубуло-интерстициальные виды инициальной патологии почек [123-125].

В этой связи представляют интерес проведенные нами комплексные исследования среди 145 больных в возрасте 21-60 лет, находившихся на стационарном лечении в Одесской областной клинической больнице. 20 практически здоровых волонтеров служили контролем. Целью исследования было изучение этиопатогенетических особенностей развития ХБП во взаимосвязи с изменением гомеостаза ЭМ и химической нагрузкой на организм ТМ. Исходя из рассмотренных выше предпосылок по результатам анализа литературы и результатов предшествующих собственных клинико-экспериментальных исследований, помимо мониторинга ЭМ и ТМ в биосредах обследованных пациентов, проводили физиолого-биохимический скрининг широкого круга биомаркеров ХПБ, объективно отражавших состояние больных во взаимосвязи с питанием на фоне прово-

димого лечения (по соответствующим протоколам). Больные проходили лечение в нефрологическом — 42, кардиологическом — 45, эндокринологическом — 43 отделениях и гемодиализа — 15. Выбор перечисленных групп больных объясняется, наряду с прямыми измерениями микроэлементов в биосубстратах, наличием функциональной связи между соответствующими физиологическими системами, данными о частоте нефропатий и ХБП при сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваниях. Учитывая отклонения в содержании ЭМ и ТМ в крови и моче обследованных больных, биомаркеров оксидативного стресса, анемии, гипоксии, ферментопатий, 30-45 % обследованных должны быть отнесены к группам повышенного риска развития микроэлементозов и металлонефропатий.

Как показали результаты проведенных исследований, содержание в крови больных нефротоксикантов (Cd, Hg и Pb) в 61,7, 92,8 и 81,5 % случаев, соответственно, находилось в пределах нормы и значений контрольной группы. В моче этот показатель был существенно выше и составлял 76,2, 100,0 и 88,4 %. Уровни Al, Sn, Sb в крови и моче больных всех отделений не достигали верхней границы нормы. У 38,3 % обследованных содержание Cd в крови превышало допустимый уровень в 1,3-1,9 раза, что коррелировало с фактором курения в анамнезе. У 6,2 % пациентов (отделение нефрологии) отмечено превышение концентрации Hg в 2-7 раз. Содержание свинца в моче у 26,8 % больных было повышено в 1,4-2,0 раза, а в крови — у 48 % пациентов — в 1,5-2,7 раза. Необходимо обратить особое внимание на то, что такие изменения преимущественно выявлены у больных нефрологического и эндокринологического отделений. Что касается ЭМ, то результаты были снижены по Zn у 53,6 % больных нефрологического, у 68,2 % — эндокринологического и 21,8 % — кардиологического отделений; Mn был снижен в крови у 2,7;

Таблица 4 о критической

Результаты корреляционного анализа концентраций металлотioneина в эритроцитах и металлов в крови

Отделения	Коэффициент корреляции			
	Cd/MT _{эр.} (кровь)	Zn/MT _{эр.} (кровь)	Hg/MT _{эр.} (кровь)	MT _{эр.} /MT _{моч.}
Кардиология	0,599	0,434	0,573	0,541
Нефрология	0,426	0,364	0,374	0,312
Эндокринология	0,158	0,424	0,447	0,199
Гемодиализ	0,272	0,928	0,204	-
Контроль	0,301	0,557	0,190	0,211

роли процессов транспорта металлов и белков-транспортеров в поддержании микроэлементного гомеостаза и развитии металлотоксикозов [17, 28, 41, 59,

5,4 и 4,0 % и возрастал — у 11,1, 16,3 и 18,1 % больных, соответственно. Наибольшие концентрации Ni (в 2,7 раза выше нормы) были определены у больных эндокринологического отделения (15,4 %). Признаки железодефицитной анемии и снижения уровня Fe в крови и моче отмечены у больных в нефрологическом отделении (у 24,4 и 16,2 %, соответственно), гемодиализа (40 % — в крови) и кардиологии (15,1 и 8,3 %, соответственно). Концентрации меди повышались в крови и моче на 18,2-64,1 %, тогда как уровень Со в крови снижался на 8,6-24,2 % у примерно трети всех обследованных. Последнее коррелируется с широким распространением дефицита витаминов группы В (в том числе В₁₂) у населения, а также во взаимосвязи с ЭМ у больных рассматриваемого профиля [126, 127].

Результаты проведенных исследований позволяют обратить внимание на три обобщающие позиции:

1. Частота встречаемости отклонений уровней ЭМ от допустимых норм примерно в три раза выше, чем превышение ТМ, а время развития от начала заболевания существенно короче, что позволяет постулировать первичный характер и приоритетность первого (микроэлементный дисгомеостаз) как необходимого условия и предпосылки для реализации токсического действия неэссенциальных (токсичных) металлов в низких, но клинически значимых концентрациях (эпигенетический фактор).

2. Подтверждена высказанная ранее нами и другими авторами гипотеза

61, 65, 72, 103]. Это также может быть проиллюстрировано наличием тесных корреляционных связей между концентрациями металлотioneина в эритроцитах и металлов в крови (табл. 4).

Из представленных в таблице данных видно, что низкий уровень МТ в эритроцитах может быть селективным маркером обеспеченности организма цинком, а также экспозиции Cd и Hg, поскольку именно эти металлы являются активными индукторами синтеза МТ. Даже при достаточном поступлении Zn с пищей, подавление синтеза МТ приводит к нарушению гомеостаза и развитию признаков дефицита данного ведущего микронутриента.

3. Тесная взаимосвязь динамики концентраций ЭМ и ТМ с металлотранспортными белками, что было прослежено в наших исследованиях также на примере ферритина, трансферрина, церулоплазмина, липокалина-2, свидетельствует о необходимости перехода в исследованиях с использованием ОМИКС-технологий от отдельного изучения макро- и микронутриентов к металлопротеомике как единому информативному паттерну физиологической полноценности рациона питания, эффективному способу коррекции диеты при разных видах патологии.

Заключение

Анализ данных литературы и результаты собственных исследований показывают, что за последние годы существенно возросла медико-биологическая и социальная значимость проблем раци-

онального питания населения, которые приобрели глобальный характер. При этом, наряду с все еще преобладающими традиционно исследованиями по достаточному количественному, качественному и безопасному обеспечению населения макронутриентами, растет число работ, в которых категория «рациональное питание» все больше ассоциируется с оптимизацией содержания, соотношения и качества, входящих в рацион макро- и микронутриентов. Среди последних совершенно справедливо ученые и специалисты стали уделять больше внимания обеспечению популяции микроэлементами, вообще, и металлами, в частности.

Накопленный фактический материал по результатам физико-химических, медико-биологических, токсикологических и технологических исследований, национальных и международных проектов поставил на повестку дня вопрос о смене парадигмы в микроэлементологии от процесса дифференциации проблем, направлений и даже самостоятельных научных дисциплин к их интеграции, для комплексного и системного подхода к решению задачи в целом. Стало возможным выделить три блока факторов: эпигенетические, фенотипические и эволюционно-генетические, каждый из которых интегрирует одну из трех составляющих (условия возникновения, механизмы развития, особенности течения и вероятные индивидуальные и популяционные последствия микроэлементозов, биоэлементного дисгемеостаза и металлопатий)

Первый блок объединяет пищевой, эколого-гигиенический, токсикологический и клинический аспекты обеспечения организма ЭМ, которые необходимо решать в комплексе. Их объединение делает понятным тот неоспоримый факт, что многоаспектность не равносильна разобщенности. Только тогда становится возможным ответить на такие исходные вопросы, как количество, соотношение, формы, биодоступность и состав

ТМ. Применительно к последним важно знать, помимо перечисленных, ответы на вопросы о путях поступления (алиментарный, ингаляционный, трансдермальный), наличие исходного дефицита ЭМ. Все это вместе входит в блок эпигенетических условий формирования металлома в организме и на популяционном уровне, их обеспечения рассматриваемыми микронутриентами.

Второй блок в решении проблемы касается судьбы соответствующих металлов в организме. Он включает вопросы всасывания, транспорта и распределения, взаимодействия с рецепторами и мишенями в клеточном пространственно-временном континууме, а также депонирования и выведения из организма. В данном фенотипическом блоке в условиях экспозиции дозами ТМ, не приводящими к проявлению признаков острой и подострой токсичности, лимитирующими (критическими) звеньями дисгемеостаза ЭМ (например, формирования металлонефропатии) являются биодоступность (всасывание), образование металлобелковых комплексов, транспорт, компартиментализация, пути и способы выведения. Дисгемеостаз может развиваться и без превышения уровней ТМ в биосубстратах при вторичном дефиците ЭМ за счет конкурентных взаимоотношений с ТМ.

Третий блок включает эволюционные и генетические факторы. При этом в исследованиях последних лет все шире используется историко-эволюционный подход. Он предполагает, что эволюционно обусловленные изменения в понятии эссенциальности металлов зависят и существенно меняются в процессе исторической динамики характера питания, состава рациона, региональной обособленности и взаимопроникновения субпопуляций вида *Homo sapiens*. Поэтому выделять только положительные либо отрицательные особенности диет преимущественно животного, растительного происхождения в популяционном масштабе не правомерно, что находит все

большее подтверждение в результатах масштабных исследований и проектов.

Генетическая составляющая этого блока применительно к металломике, в частности, только начала разрабатываться. Здесь предстоит разделить фенотипические изменения генетического аппарата клеток и геномные. Если полиморфизм определенных групп генов, экспрессия синтеза РНК, метилирование и окисление фрагментов ДНК, нарушение биосинтеза (в частности, фолдинга) белков относятся, как правило, к первым, то верифицированный мутагенез является надежным атрибутом второго.

Необходимы дальнейшие исследования для создания теоретической и клинко-экспериментальной базы и построения на ее основе единой современной системы диагностики, лечения и профилактики микроэлементозов и металлопатий алиментарного, профессионального и экогенеза.

References/Литература

1. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Report of Joint WHO/FAO Expert Consultation. — Geneva: World Health Organization, 2003. — 160 p.
2. Скальный А.В. Биоэлементы в медицине / А.В. Скальный, И.А. Рудаков. — М.: Изд. дом «ОНИКС 21 век»: Мир, 2004. — 272 с. / Skalny AV. Bioelements in medicine / AV. Skalny, IA Rudakov. — М.: Pub. house "ONYX 21 century": The World, 2004. — 272 p.
3. Nutrition Across the Lifespan for Healthy Aging: Proceedings of a Workshop. — N.-Y.: National Academies Press, 2017. — 169 p.
4. Оздоровительное и диетическое питание / Под ред. В. И. Циприяна. — К.: Глобус, 2001. — 336 с. / Wellness and diet food / Ed. by V.I. Tsipriyan. — K.: Globe, 2001. — 336 p.
5. Шевченко В.П. Клиническая диетология / В.П. Шевченко. — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009. — 243 с. / Shevchenko V.P. Clinical Nutrition / V.P. Shevchenko. — М.: GOETAR-Media, 2009. — 243 p.
6. Диетология. Руководство / Под ред А.Ю. Барановского. — СПб.: Питер, 2012. — 1022 с. / Dietology. Manual / Ed. AYu. Baranovsky. — St. Petersburg: Peter, 2012. — 1022 p.
7. Дэвис А. Нутрицевтика. Питание для жизни, здоровья и долголетия / А. Дэвис. — Оттава, 2008. — 652 с. / Davis A Nutraceutics. Nutrition for life, health and longevity / A Davis. — Ottawa, 2008. — 652 p.
8. An Interview With Dr. Stephen DeFelice — Nutraceuticals World (Sheldon Baker, 10.28.11) / www.nutraceuticalsworld.com
9. Экспериментальное изучение биопротекторных свойств пищевого концентрата полифенолов черники при экспозиции тяжелыми металлами / Л.М. Шафран, Г.А. Хомич, Е.В. Третьякова и др. // Медичні перспективи, 2012. — Т. XVII. — № 4. — С. 98-104. / Experimental study of bioprotective properties of food concentrate of bilberry polyphenols under heavy metal exposure / L.M. Shafran, G.A. Khomich, E.V. Tretyakova et al. // Medichni Perspective, 2012. — Vol. XVII. — No. 4. — P. 98-104.
10. Liu R.H. Health-promoting components of fruits and vegetables in the diet / R.H. Liu // Adv. Nutr., 2013. — Vol. 4. — No. 3. — P. 384S-392S.
11. Rodriguez-Casado A The Health Potential of Fruits and Vegetables Phytochemicals: Notable Examples / A. Rodriguez-Casado // Crit. Rev. Food Sci. Nutr., 2016. — Vol. 56. — No.7. — P. 1097-1107.
12. Anke M. Cadmium in the food chain of plants, animals and man / Manfred Anke, M. Muller, R. Muller, U. Schafer, M. Seifert // 27th International Symposium "Industrial Toxicology 07". Proceedings. May 30-June 1, 2007. — Bratislavam Slovak Republic, 2007. — P. 19-20.
13. Biomonitoring of 20 trace elements in blood and urine of occupationally exposed workers by sector field inductively coupled plasma mass spectrometry // N.B. Ivanenko, AA Ivanenko, N.D. Solovyev et al. // Talanta, 2013. — Vol. 116. — No. 8. — P. 764-769.
14. Assessing human metal accumulations in an urban superfund site / M.K. Hailer, C.P. Peck, M.W. Calhoun et al. // Environ. Toxicol. Pharmacol., 2017. — Vol. 54. — No. 2. — P. 112-119.
15. Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: The IMEPOGE study, 2008-2010 / C. Nisse, R. Tagne-Fotso, M. Howsam et al. // Int. J. Hyg. Environ.

- Health., 2017. — Vol. 220. — 2 Pt. B. — P. 341-363.
16. Lunnerdal B. Dietary Factors Influencing Zinc Absorption / B. Lunnerdal // *J. Nutr.*, 2000. — Vol. 130. — Iss.5. Suppl. — P.1378S-1383S
 17. Manganese transporter Slc39a14 deficiency revealed its key role in maintaining manganese homeostasis in mice / Y. Xin, H. Gao, J. Wang et al. // *Cell Discov.*, 2017. — No. 3. — P. 17025. doi: 10.1038/cell-disc.2017.25.
 18. Hajishafiee M. Energy and nutrient requirements in the intensive care unit inpatients: A narrative review / M. Hajishafiee, L. Azadbakht, P. Adibi // *J. Nutr. Sci. Diet*, 2015. — No. 1. — P. 63–70.
 19. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century / L. Cordain, S.B. Eaton, A Sebastian et al. // *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005. — Vol. 81. — Iss. 4. — P. 341–354.
 20. Melnik B.C. Milk consumption during pregnancy increases birth weight, a risk factor for the development of diseases of civilization / B.C. Melnik, S.M. John, G. Schmitz // *J. Transl. Med.*, 2015. — Vol.13. — Iss.13. doi: 10.1186/s12967-014-0377-9.
 21. Trace elements and oxidative stress in hypertensive disorders of pregnancy /
 1. V. Fenzl, Z. Flegar-Мельтриж, S. Perkov et al. // *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2013. — Vol. 287. — No. 1. — P. 19-24.
 22. Sun J. Dietary patterns and cardiovascular disease-related risks in chinese older adults / J. Sun, N. Buys, S. Shen // *Front. Public Health*, 2013. — Vol. 1. — No. 1. — 48 p. doi: 10.3389/fpubh.2013.00048.
 23. Muga M.A Association between Dietary Patterns and Cardiovascular Risk Factors among Middle-Aged and Elderly Adults in Taiwan: A Population-Based Study from 2003 to 2012 / M.A Muga, P.O. Owili, C.Y. Hsu, H.H. Rau, J.C. Chao // *PLoS One*, 2016. — Vol. 11. — No. 7.: e0157745. doi: 10.1371/journal.pone.0157745. eCollection 2016.
 24. Wilson R.L. Association between Maternal Zinc Status, Dietary Zinc Intake and Pregnancy Complications: A Systematic Review / R.L. Wilson, J.A Grieger, T. Bianco-Miotto T^{5,6}, C.T. Roberts // *Nutrients*. 2016 Oct 15; 8 (10). pii: E641.
 25. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Community. II. Examples of strategy adopted and trace element analysis of blood, lymph nodes and cerebrospinal fluid of Italian subjects / E. Sabbioni, C. Minoia, R. Pietra et al. // *Sci. Total Environ.*, 1992. — Vol. 120. — No. 1-2. — P. 39-61.
 26. Iversen B.S. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the EU. XII. Development of BioReVa program for statistical treatment / B.S. Iversen, E. Sabbioni, S. Fortaner, R. Pietra, A Nicolotti // *Sci. Total Environ.*, 2003. — Vol. 302. — No. 1-3. — P. 1-12.
 27. Наказ МОЗ України від 03.09.2017 № 1073 «Про затвердження Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії» / Order of the Ministry of Health of Ukraine dated September 3, 2017 No. 1073 “On Approval of Norms of Physiological Needs of the Population of Ukraine in the Basic Nutrients and Energy” / <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1206-17>.
 28. Сучасна мікроелементологія в Україні (бібліографічний довідник за 2005-2016 рр.) / Під ред. проф. Л.М. Шафрана. — Дніпро: Акцент ПП, 2017. — 255 с. / *Modern Microelementology in Ukraine (Bibliographic guide for 2005-2016)* / Ed. by Prof. L.M. Shafran — Dnipro: Accent of PE, 2017. — 255 p.
 29. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration / A Liberati, D.G. Altman, J. Tetzlaff et al. // *PLoS Med.*, 2009. — Vol. 6. — Iss. 7. — 28 p. eu publ. doi: 10.1371/journal.pmed. 1000100
 30. МБТ 5061-89 Медико-биологические требования и санитарные нормы Качества продовольственного сырья и пищевых продуктов. 1 августа 1989 г. N 5061-89. — М., 1989. — 205 с. / MBR 5061-89 Medical and Biological Requirements and Sanitary Norms of the quality of food raw materials and foodstuffs. / August 1, 1989. — No. 5061-89. — М., 1989. — 205 p.
 31. Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ / В.А. Тутелян, — М.: Изд. «РЕМЕДИУМ», 2010. — 28 с. / *Recommended levels of consumption of food and biologically active substances* / V.A Tutelian, — М.: Pub. «REMEDIUM», 2010. — 28 p.
 32. Антонович В.П. Визначення вмісту ртуті

- в объектах виробничого середовища, у докiллі та біологічних матеріалах / В.П. Антонович, А.О. Кучер, Д.В. Большой та інш. // Методичні вказівки МВ 10.1-115-2005. — К.: МОЗ України, 2005. — 100 с. / Antonovich V.P. Determination of the content of mercury in the objects of the production environment, in the environment and biological materials / V.P. Antonovich, A.O. Kucher, D.V. Bolshoy et al. // Methodical instructions of MI 10.1-115-2005. — K.: Ministry of Public Health of Ukraine, 2005. — 100 p.
33. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К.: М
 2. ОРИОН, 2000. — 320 с. / Lapach S.N. Statistical methods in medical and biological research using Excel / S.N. Lapach, A.V. Chubenko, P.N. Babich. — K.: Pub.
 3. ORION, 2000. — 320 p.
 34. Yokel R.A. The speciation of metals in mammals influences their toxicokinetics and toxicodynamics and therefore human health risk assessment / R.A. Yokel, S.M. Lasley, D.C. Dorman // J. Toxicol. Environ. Health. B. Crit. Rev., 2006. — Vol. 9. — No. 1. — P. 63-85.
 35. Benes B. Determination of normal concentration levels of Cd, Cr, Cu, Hg, Pb, Se and Zn in hair of the child population in the Czech Republic / B. Benes, J. Sladkб, V. Spevбckovб, J. Smid // Cent. Eur. J. Public Health, 2003. — Vol. 11. — No. 4. — P.184-186.
 36. Al-Saleh I. Birth outcome measures and maternal exposure to heavy metals (lead, cadmium and mercury) in Saudi Arabian population / I. Al-Saleh, N. Shinwari, A. Mashhour, A Rabah // Int. J. Hyg. Environ. Health, 2014. — Vol. 217. — No. 2-3. — P. 205-218.
 37. Gazmeh M. Qualitative analysis of teeth and evaluation of amalgam elements penetration into dental matrix using laser induced breakdown spectroscopy / M. Gazmeh, M. Bahreini, S.H. Tavassoli, M. Asnaashari // J. Lasers Med. Sci., 2015. — Vol. 6. — No. 2. — P. 67-73.
 38. Авцын А.Т. Микроэлементозы человека. / А.Т. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. — М.: Медицина, 1991. — 497 с. / Human microelementoses / A.T. Avtsyn, A.A. Zhavoronkov, M.A. Rish, L.S. Strochkova — M.: Medicine, 1991. — 497 p.
 39. Schlemmer U. Phytate in foods and significance for humans: Food sources, intake, processing, bioavailability, protective role and analysis / U. Schlemmer, W. Frwlich, R.M. Prieto, F. Grases // Mol.Nutr. Food Res., 2009. — Vol.53. — No. 4. — P. S330–S375
 40. Nielsen F.H. Should bioactive trace elements not recognized as essential, but with beneficial health effects, have intake recommendations / F.H. Nielsen // J. Trace Elem. Med. Biol., 2014. — Vol. 28. — No. 4. — P. 406-408.
 41. Delves H.T. Assessment of trace element status / H.T. Delves // Clin. Endocrinol. Metab., 1985. — Vol. 14. — No. 3. — P. 725-760.
 42. Пыхтеева Е.Г. Мониторинг содержания свинца и ртути в моче при профессионально обусловленном воздействии /Е.Г. Пыхтеева, Д.В. Большой, Н.Г. Гончаренко // Сб. Гигиена труда, 2004. — Вып. 35. — С. 170-179. / Pykhiteeva E.G. Monitoring the content of lead and mercury in urine with professionally conditioned exposure / E.G. Pykhiteeva, D.V. Bolshoy, N.G. Goncharenko // Hygiene of Labor, 2004. — Iss. 35. — P. 170-179.
 43. Гигиена труда при работе с противообрастающими покрытиями / Е.Г. Пыхтеева, Д.В. Большой, Л.В. Басалаева и др. // Актуальные проблемы транспортной медицины, 2012. — № 4 (30). — С. 30-35. / Hygiene of labor when working with antifouling coatings / E.G. Pykhiteeva, D.V. Bolshoy, L.V. Basalaeva et al. // Actual problems of transport medicine, 2012. — № 4 (30). — P. 30-35.
 44. Важкі метали в продуктах згоряння полімерних матеріалів як професійний показник ризику для здоров'я пожежників-рятувальників / Д.В. Большой, О.Г. Пыхтеева, В.М. Свиридов та інш. // Науковий вісник УкрНДІПБ, 2012. — № 1 (25). — С. 89-95. / Heavy metals in products of combustion of polymeric materials as a professional risk indicator for health fire-rescuers / D.V. Bolshoy, O.G. Pykhiteeva, V.M. Sviridov et al. // Scientific Bulletin of UkrRIFS, 2012. — No. 1 (25). — P. 89-95.
 45. Manganese superoxide dismutase, MnSOD and its mimics / S. Miriyala, I. Spasojevic, A. Tovmasyan et al. // Biochim. Biophys.

- Acta, 2012. — Vol. 1822. — No. 5. — P. 794–814.
46. Yin X. Mitochondria-targeted molecules MitoQ and SS31 reduce mutant huntingtin-induced mitochondrial toxicity and synaptic damage in Huntington's disease / X.Yin, M. Manczak, P.H. Reddy // *Hum. Mol. Genet.*, 2016. — Vol. 25. — No. 9. — P. 1739-1753.
 47. Shearer J. Insight into the structure and mechanism of nickel-containing superoxide dismutase derived from peptide-based mimics / J. Shearer // *Acc. Chem. Res.*, 2014. — Vol. 47. — No. 8. — P. 2332-2341.
 48. New insights into the mechanism of nickel superoxide degradation from studies of model peptides / D. Tietze, J. Sartorius, S.B. Koley et al. // *Sci. Rep.*, 2017. — Vol. 7. — No. 1. — P. 17194. doi: 10.1038/s41598-017-17446-3.
 49. He E. Modelling uptake and toxicity of nickel in solution to *Enchytraeus crypticus* with biotic ligand model theory / E. He, H. Qiu, C.A Van Gestel // *Environ. Pollut.*, 2014. — Vol. 188. — Iss. 1. — P. 17-26.
 50. Chumaeva J.V. Pathogenetic mechanisms of dysregulatory neuropathies in firefighters / J.V. Chumaeva, J.V. Nechoroshkova, O.A Kapustinskaya, A.G. Puzanova // *Proceedings 27th International Symposium "Industrial Toxicology '07"*. — Bratislava, Slovak Republic. — 2007. — P. 357 — 360.
 51. Нехорошкова Ю.В. Роль симпатoadреналовой системы в розвитку психоемоційного стресу у пожежних рятувальників: патогенез, профілактика, психогігієнічна корекція: Автореф. дис. канд. мед. наук — 14.02.01 — гігієна та професійна патологія. — К.: Інст. мед. праці, 2013. — 20 с. / Nekhoshkova Yu.V. The role of the sympatho-adrenal system in the development of psychoemotional stress in firefighters: pathogenesis, prophylaxis, psycho-hygienic correction: Abstract of Cand. Med. Sci. — 14.02.01 — Hygiene and Professional Pathology. — K.: Inst. Med. of Labor, 2013. — 20 s.
 52. Шафран Л.М. Комплексная гигиеническая оценка условий труда и трудового процесса пожарных-спасателей / Л.М. Шафран, Ю.В. Нехорошкова // *Гиг. и сан.*, 2015. — № 1. — С. 77-82. / Shafran L.M. Comprehensive hygienic assessment of working conditions and the labor process of firefighters / L.M. Shafran, Yu.V. Nekhoroshkova // *Gig. and San.*, 2015. — No. 1. — P. 77-82.
 53. Cavani A Breaking tolerance to nickel / A Cavani // *Toxicology*, 2005. — Vol. 209. — No. 2. — P. 119-121.
 54. Systemic nickel allergy syndrome: epidemiological data from four Italian allergyunits / L. Ricciardi, A Arena, E. Arena et al. // *Int. J. Immunopathol Pharmacol.*, 2014. — Vol. 27. — No. 1. — P. 131-136.
 55. Molecular Mechanisms of Nickel Allergy M. Saito, R. Arakaki, A Yamada // *Int. J. Mol. Sci.*, 2016. — Vol. 17. — No. 2. — P.
 56. Шафран Л.М. Роль лизосом в механизме защиты и повреждения клеток при действии тяжёлых металлов. / Л.М. Шафран, Д.В. Большой, Е.Г. Пыхтеева, Е.В. Третьякова // *Современные проблемы токсикологии*, 2004. — № 3. — С. 17-24. / Shafran L.M. The role of lysosomes in the mechanism of protection and damage of cells under the action of heavy metals / L.M. Shafran, D.V. Bolshoy, E.G. Pykhteeva, E.V. Tretyakova // *Modern problems of toxicology*, 2004. — No. 3. — P. 17-24.
 57. Общая токсикология: Руководство для врачей / Под ред. А.О. Лойта. — СПб: ЭЛБИ-СПб, 2006. — 224 с. / *General toxicology: A guide for doctors* / Ed. by A.O. Loit. — SPb: ELBI-SPb, 2006. — 224 p.
 58. Факторы окружающей среды: : опыт комплексной оценки / Под ред. В.С. Рукавишников. — Иркутск: ИЦ РВХ СО РАМН, 2010. — 232 с. / *Environmental factors: The experience of integrated assessment* / Ed. by V.S. Rukavishnikov. — Irkutsk: RC of the SB RAMS, 2010. — 232 p.
 59. Циммерманн М. Микроэлементы в медицине (по Бургерштайну) / М. Циммерманн. — М.: Арнебия. — 288 с. / Zimmermann M. Microelements in medicine (according to Burgerstein) / M. Zimmermann. — M.: Arnebia — 288 p.
 60. Третьяков А.М. Экспериментальное обоснование биологической профилактики профессиональных свинцовых интоксикаций / А.М. Третьяков, Е.В. Третьякова, Е.Г. Пыхтеева // *Сб. научн. работ „Гигиена труда“*. — К., 2004. — Вып. 35. — С. 243-256. / Tretyakov A.M. Experimental substantiation of biological prophylaxis of occupational lead intoxication / A.M. Tretyakov, E.V. Tretyakova, E.G. Pykhteeva // *Sat. scientific. works "Labor Hygiene"*. — K., 2004. — Issue. 35. — P.

243-256

61. Shafran L.M. Biomarkers of metalotoxicoses and metalosanogenesis / L.M. Shafran, D.V. Bolshoy, E.G. Pykhteeva and G.F. Burlak. // CEMEPE. Proceedings of SECOTOX Conference and the International Conference on Environmental Management, Engineering, Planning and Economics. Skia-thos, June 24-28 2007. — P. 273-274.
62. Pykhteeva E.G. Potential possibility of use of metallothionein as biomarker of the exposition of seamen by mercury. E.G. Pykhteeva, D.V. Bolshoy // 11th International Symposium on Maritime Health. Book of Abstracts. 06-10 of September 2011, Odessa, Ukraine. — Odessa, 2011. — P. 100.
63. Batista-Nascimento L. Iron and neurodegeneration: from cellular homeostasis to disease / L. Batista-Nascimento, C. Pimentel, R.A. Menezes, C. Rodrigues-Pousada / *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2012. — 2012: 128647. doi: 10.1155/2012/128647.
64. Clifford R.J. Dynamic internalization and recycling of a metal ion transporter: Cu homeostasis and CTR1, the human Cu⁺ uptake system / R.J. Clifford, E.B. Maryon, J.H. Kaplan // *J. Cell. Sci.*, 2016. — Vol. 129. — Iss. 8. — P. 1711-1721.
65. Hojyo S. Zinc transporters and signaling in physiology and pathogenesis / S. Hojyo, T. Fukada // *Arch. Biochem. Biophys.*, 2016. — Vol. 611/ — No. 1. — P: 43-50.
66. Physiological roles of zinc transporters: molecular and genetic importance in zinc homeostasis / T. Hara, T.A. Takeda, T. Takagishi et al. // *J. Physiol. Sci.*, 2017. — Vol. 67. — No. 2. — P. 283-301.
67. Golden H.N. The Development of Concepts of Malnutrition / M.H.N. Golden // *J. Nutr.*, 2002. — Vol. 132. — No. 7.- P. 2117S-2122S.
68. Popkin BM, Hawkes C. Sweetening of the global diet, particularly beverages: patterns, trends, and policy responses / B.M. Popkin, C. Hawkes // *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2016. — No. 4. — P. 174-186.
69. Szpunar J. Advances in analytical methodology for bioinorganic speciation analysis: metallomics, metalloproteomics and heteroatom-tagged proteomics and metabolomics / J. Szpunar // *Analyst*, 2005. — Vol. 130. — No. 4. — P. 442-465.
70. Becker J.S. The synergy of elemental and biomolecular mass spectrometry: new analytical strategies in life sciences / J.S. Becker, N. Jakubowski // *Chem. Soc. Rev.*, 2009. — Vol. 38. — Iss. 7. — P. 1969-1983.
71. Шафран Л.М., Пыхтеева Е.Г., Большой Д.В. Металлотионеины / Под редакцией проф. Л.М. Шафрана — Одесса: Изд. "Чорномор'я", 2011. — 428 с. / Shafran L.M., Pykhteeva E.G., Bolshoy D.V. Metallothionein / Ed. by prof. L.M. Shafran — Odessa: Pub. "Chornomor'ya", 2011. — 428 p.
72. Пыхтеева О.Г. Металотіонеїн у токсикології важких металів: Автореф. дис. докт. біол. наук — 14.03.06 — токсикологія. — К.: Наук. центр превент. токсикол. ім. Л.І. Медведя, 2015. — 40 с. / Pykhteeva O.G. Metallothionein in toxicology of heavy metals: Abstract. Dr. Biol. Sci. — March 14, 2006 — toxicology. — K.: Scient. Center of prevent. toxicol. named by L.I. Medved, 2015. — 40 p.
73. Aluminium, nickel, cadmium and lead in candy products and assessment of daily intake by children in Spain / R. Марн-Мартннез, X. Barber, C. Cabrera-Vique et al. // *Food Addit. Contam. Part B. Surveill.*, 2016. — Vol. 9. — No. 1. — P. 66-71.
74. Hair toxic and essential trace elements in children with autism spectrum disorder / A.V. Skalny, N.V. Simashkova, T.P. Klyushnik et al. // *Metab. Brain Dis.*, 2017. — Vol. 32. — No. 1. — P. 195-202.
75. Heavy metals in PM2.5 and in blood, and children's respiratory symptoms and asthma from an e-waste recycling area / X. Zeng, X. Xu, X. Zheng et al. // *Environ. Pollut.*, 2016. — Vol. 210. — No. 4. — P. 346-353.
76. Structural and thermodynamic consequences of the replacement of zinc with environmental metals on estrogen receptor β -DNA interactions / B.J. Deegan, A.M. Bona, V. Bhat et al. // *J. Mol. Recognit.*, 2011. — Vol. 24. — No. 6. — P.1007-1017.
77. Growth and nutrition in children with food allergy requiring amino acid-based nutritional formulas / K.A. Robbins, A.L. Guerrero, S.A. Hauck et al. // *J Allergy Clin. Immunol.*, 2014. — Vol.134. — No. 6. — P. 1463-1466.
78. Masumoto K. Trace elements deficiency in children receiving nutritional management / K. Masumoto // *Nihon Rinsho*, 2016. — Vol. 74. — No. 7. — P. 1214-1219.
79. Dietary intake of lead, cadmium, copper and zinc by children from the German North

- Sea island Amrum / P. Schrey, J. Wittsiepe, U. Budde // *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 2000. — Vol. 203. — No. 1. — P. 1-9.
80. The association between active/passive smoking and toxic metals among pregnant women in Greece / C.I. Vardavas, E. Paterlarou, M. Grandir et al. // *Xenobiotica*, 2011. — Vol. 41. — No. 6. — P. 456-463.
81. Correlations among antiangiogenic factors and trace elements in hypertensive disorders of pregnancy / V.B. Rezende, F.Jr. Barbosa, A.C. Palei et al. // *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 2015. — Vol. 29. — No. 2. — P. 130-135.
82. Exposure to secondhand tobacco smoke and interventions among pregnant women in China: a systematic review / L. Zhang, J. Hsia, X. Tu et al. // *Prev. Chronic Dis.*, 2015. — Vol. 12: E35. doi: 10.5888/pcd12.140377.
83. Шафран Л.М. Парадоксальная токсичность — интенсивно развивающееся направление современной токсикологии / Л.М. Шафран, Д.В. Большой // Тези доповідей II з'їзду Токсикологів України. 12-14 жовтня 2004 р. — К., 2004. — С. 17-18. / Shafran L.M. Paradoxical toxicity as an intensively developing direction of modern toxicology / L.M. Shafran, D.V. Bolshoy // *Abstracts of II Congress of Toxicology of Ukraine*. 12-14 Oct. 2004. — K., 2004. — P. 17-18.
84. Большой Д.В. Гігієнічне значення особливостей токсикокінетики, токсикодинаміки і біотрансформації малих доз ртуті: Автореф. дис. канд. біол. наук. — 14.02.01-гігієні та профпатологія. — Інститут мед.праці, К., 2007. — 22 с. / Bolshoy D.V. Hygienic significance of the features of toxicokinetics, toxicodynamics and biotransformation of small doses of mercury: Abstract. dis. cand. biol. sci. — 14.02.01-hygiene and occupational pathology. — Inst. Med. Labor, K., 2007. — 22 p.
85. Calabrese EJ. Overcompensation stimulation: a mechanism for hormetic effects. *Crit Rev Toxicol* 2001; 31: 425-470.
86. Zimmermann A When less is more: hormesis against stress and disease / A Zimmermann, M.A Bauer, G. Kroemer, F. Madeo, D.C. Gutierrez // *Microb. Cell.*, 2014. — Vol. 1. — No. 5. — P. 150-153.
87. Lee D.H. Hormesis and public health: can glutathione depletion and mitochondrial dysfunction due to very low-dose chronic exposure to persistent organic pollutants be mitigated? / D.H. Lee, D.R.J. Jacobs // *J. Epidemiol. Community Health*, 2015. — Vol. 69. — No. 3. — P. 294-300.
88. Kim S.A Evolutionarily adapted hormesis-inducing stressors can be a practical solution to mitigate harmful effects of chronic exposure to low dose chemical mixtures / S.A Kim, Y.M. Lee, J.Y. Choi, D.R.Jr. Jacobs, D.H. Lee // *Environ. Pollut.*, 2017. — Vol. 233. — P. 725-734.
89. Zhang Q. Phase I to II Cross-Induction of Xenobiotic Metabolizing Enzymes: a Feed-forward Control Mechanism for Potential Hormetic Responses / Q. Zhang, P. Jingbo, G. C. Woods, M.E. Andersen // *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2009. — Vol. 237. — No. 3. — P. 345-356.
90. Lewis D.A Conserved elements of the cytochrome P-450 superfamily found in monoamine oxidase B / D.A Lewis, K.N. Dalby, C.W. Abell // *Neurotoxicology*. 2004. — Vol. 25. — No. 1-2. — P. 73-78.
91. Furlong C.E. Genetic variability in the cytochrome P450-paraoxonase 1 (PON1) pathway for detoxication of organophosphorus compounds / C.E. Furlong // *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, 2007. — Vol. 21. — No. 4. — P. 197-205.
92. Phenobarbital at low dose exerts hormesis in rat hepatocarcinogenesis by reducing oxidative DNA damage, altering cell proliferation, apoptosis and gene expression / A Kinoshita, H. Wanibuchi, K. Morimura et al. // *Carcinogenesis*, 2003. — Vol. 24. — No. 8. — P. 1389-1399.
93. Kitsati N. Hydroxytyrosol inhibits hydrogen peroxide-induced apoptotic signaling via labile iron chelation / N. Kitsati, M.D. Mantzaris, D. Galaris // *Redox Biol.*, 2016. — Vol. 10. — No. 3. — P. 233-242.
94. Intracellular labile iron determines H₂O₂-induced apoptotic signaling via sustained activation of ASK1/JNK-p38 axis / M.D. Mantzaris, S. Bellou, V. Skiada et al. // *Free Radic. Biol. Med.*, 2016. — Vol. 97. — No. 5. — P. 454-465.
95. The role of MAPK in the biphasic dose-response phenomenon induced by cadmium and mercury in HEK293 cells / C. Hao, W. Hao W, X. Wei et al. // *Toxicol. in Vitro*, 2009. — Vol. 23. — Iss. 4. — P. 660-666.
96. Vervaet B.A Environmental toxin-induced acute kidney injury / B.A Vervaet, P.C. D'Haese, A Verhulst // *Clin. Kidney J.* 2017. — Vol. 10. — Iss. 6. — P. 747-758.

97. Шафран Л.М. Роль апоптоза в патогенезе токсических нефропатий / Л.М. Шафран // Актуальные проблемы транспортной медицины, 2006. — № 2 (4). — С. 15-25. / Shafran LM The role of apoptosis in the pathogenesis of toxic nephropathies / LM. Shafran // Actual Problems of Transport Medicine, 2006. — No. 2 (4). — P. 15-25.
98. Губский Ю. И. Смерть клетки: свободные радикалы, некроз, апоптоз / Ю.И. Губский. — Винница: Нова книга, 2015. — 360 с. Gubsky Yu.I. Cell death: free radicals, necrosis, apoptosis / Yu.I. Gubsky. — Vinnytsa: The New Book, 2015.-360 p.
99. Growth, bioluminescence and shoal behavior hormetic responses to inorganic and/or organic chemicals: a review / M.Z. Hashmi, A. Naveedullah, H. Shen et al. // Environ. Int., 2014. — Vol. 64. — P. 28-39.
100. Luna-Lypez A. New considerations on hormetic response against oxidative stress / A. Luna-Lypez, V.Y. González-Puertos, N.E. Lypez-Diazguerrero, M. Kцnigsberg // J. Cell Commun. Signal., 2014. — Vol. 8. — No. 4. — P. 323-331.
101. Calabrese E.J. How does hormesis impact biology, toxicology, and medicine? / E.J. Calabrese, M.I. Mattson // NPJ Aging Mech. Dis., 2017. — Vol.3. — Art.13. doi: 10.1038/s41514-017-0013
102. К обоснованию гормезиса как фундаментальной биомедицинской парадигмы (обзор литературы и материалы собственных исследований) / Л.М. Шафран, А.В. Мокиенко, Н.Ф. Петренко и др. // Современные проблемы токсикологии, 2010. — № 2-3. — С.13-23 / To the substantiation of hormesis as a fundamental biomedical paradigm (review of literature and materials of own research) / L.M. Shafran, A.V. Mokienko, N.F. Petrenko et al. // Contemporary Problems of Toxicology, 2010. — No. 2-3. — P.13-23.
103. Gozhenko A.I. Screening of different mercury compounds nephrotoxicity / Gozhenko A.I., Shafran L.M., Bolshoy D.V., Pykhiteeva E.G. // Industrial Toxicology, 2005. — P. 21-25.
104. Шафран Л.М., Большой Д.В., Пыхтеева Е.Г. Содержание тяжелых металлов в биосубстратах больных различного профиля как маркер токсичных нефропатий / Л.М. Шафран, Д.В. Большой, Е.Г. Пыхтеева // Актуальные проблемы транспортной медицины, 2009. — № 1 (15), С. 29-36. / Shafran L.M. The content of heavy metals in biosubstrates of patients with different profiles as a marker of toxic nephropathies / L.M. Shafran, D.V. Bolshoi, E.G. Pykhiteeva // Actual problems of transport medicine, 2009. — No. 1 (15). — P. 29-36.
105. Шафран Л.М. Токсикология металлов в решении задач охраны здоровья населения и окружающей среды / Л.М. Шафран, Д.В. Большой, Е.Г. Пыхтеева // Причерноморський екологічний бюлетень, 2003. — № 1 (7) — С. 93-100. / Shafran L.M. Toxicology of metals in solving public health and environmental problems / L.M. Shafran, D.V. Bolshoy, E.G. Pykhiteeva // Black Sea Ecological Bulletin, 2003. — No. 1 (7) — pp. 93-100.
106. Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. — Гл. 4. И.М. Трахтенберг, Л.М. Шафран. Тиоловые яды. — М.: Медицина, 2002. — С. 111-175. / General toxicology / Ed. by B.A. Kurlyandsky and V.A. Filov. — Ch. 4. I.M. Trakhtenberg, LM Shafran. Thiol poisons. — M.: Medicine, 2002. — P. 111-175.
107. Промислова токсикологія: досвід наукової діяльності, екскурс в минуле, реалії сьогодення і перспективи / І.М. Трахтенберг, М.М. Коршун, Н.М. Дмитруха та ін. // Укр. ж. з проблем медицини праці, 2008. — № 4 (16). — С. 3-12. / Industrial toxicology: experience of scientific activity, excursion into the past, realities of the present and perspectives / I.M. Trachtenberg, M.M. Korshun, N.M. Dmytrucha and others. // Ukr. J. on Problems of Medicine of Labor, 2008. — No. 4 (16). — P. 3-12.
108. Ballatori N. Transport of toxic metals by molecular mimicry / N. Ballatori // Environ. Health Perspect., 2002. — Vol. 110. — Suppl. 5. — P. 689-694.
109. Bridges C.C. Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metals / C.C. Bridges, R.K. Zalups // Toxicol. Appl. Pharmacol., 2005. — Vol. 204. — No. 3. — P. 274-308.
110. Dundar H.Z. Management of hepatorenal syndrome / H. Dundar, T. Yılmazlar // WJN, 2015. — Vol. 4. Iss. 2. — P. 277-287.
111. Kingma J.G. Renocardiac syndromes: physiopathology and treatment stratagems / J.G. Kingma, D. Simard, J.R. Rouleau // Canadian Journal of Kidney Health and

- Disease, 2015. — No. 2. — Art.: 41. DOI 10.1186/s40697-015-0075-4
112. Evaluation of White Sesame Seed Oil on Glucose Control and Biomarkers of Hepatic, Cardiac, and Renal Functions in Male Sprague-Dawley Rats with Chemically Induced Diabetes / F. Aslam, S. Iqbal, M. Nasir et al. // *J. Med. Food*, 2017. — Vol. 20. — No. 5. — P. 448-457.
113. Validation of some pathophysiological mechanisms of the CKD progression theory and outcome prediction in IgA nephropathy / C. Bazzi, V. Rizza, D. Casellato et al. // *J. Nephrol.*, 2012. — Vol. 25. — No. 5. — P. 810-818.
114. Prevalence of kidney dysfunction in humans — relationship to cadmium dose, metallothionein, immunological and metabolic factors / G.F. Nordberg, T. Jin, Wu et al. // *Biochimie*, 2009. — Vol. 91. — No. 10. — P. 1282-1285.
115. Corradi M. Metal ions affecting the pulmonary and cardiovascular systems / Corradi M¹, Mutti A // *Met. Ions Life Sci.*, 2011. — No. 8. — P. 81-105.
116. Barbier, O. Acute study of interaction among cadmium, calcium, and zinc transport along the rat nephron in vivo / O. Barbier, G. Jacquillet, M. Tauc, P. Poujeol, M. Cougnon // *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.*, 2004. — Vol. 287. — Iss. 11. — P. F1067-F1075.
117. Soodvilai, S. Renal organic cation transporters mediated cadmium-induced nephrotoxicity / S. Soodvilai, J. Nantavishit, C. Muangprasat, V. Chatsudthipong // *Toxicol. Lett.*, 2011. — Vol. 204. — No. 1. — P. 38-42.
118. Prozialeck W.C. Effects of sub-chronic Cd exposure on levels of copper, selenium, zinc, iron and other essential metals in rat renal cortex / W.C. Prozialeck, P.C. Lamar, J.R. Edwards // *Toxicology Reports*, 2016. — Vol. 3. — No. 8. — P. 740-746.
119. Environmental heavy metal exposure and chronic kidney disease in the general population / N.H. Kim, Y.Y. Hyun, K.B. Lee // *J. Korean Med. Sci.*, 2015. — Vol. 30. — No. 3. — P.: 272-277.
120. Gifford F.J. Endemic Nephropathy Around the World / F.J. Gifford, R.M. Gifford, M. Eddleston, N. Dhaun // *Kidney Int. Rep.*, 2017. — Vol. 2. — No. 2. — P. 282-292.
121. Роговий Ю.Є. Механізми розвитку тубуло-інтерстиційних пошкоджень при патології нирок (експериментальне дослідження): Автореф. дис. д-ра мед. наук. — Одеса, 2000. — 36 с. / Rogoviy Yu.E. Mechanisms of development of tubulo-interstitial damages in kidney pathology (experimental research): Abstract of Dr. of Med. Sci. Thes. — Odessa, 2000. — 36 p.
122. Пішак В.П. Тубуло-інтерстиційний синдром / В.П. Пішак, А.І. Гоженко, Ю.Є. Роговий— Чернівці: Мед академія, 2002. — 221 с. / Pishak V.P. Tubulo-Interstitial Syndrome / V.P. Pishak, A.I. Gorenka, Yu.E. Rogoviy — Chernivtsi: Honey Academy, 2002. — 221 p.
123. Orr S.E. Chronic Kidney Disease and Exposure to Nephrotoxic Metals / S.E. Orr, C.C. Bridges // *Int. J. Mol. Sci.*, 2017. — Vol. 18. — No. 5. pii: E1039. doi: 10.3390/ijms18051039.
124. The Kidney / Edit by Barry M. Brenner. — Philadelphia: W.B. Saunders Co., 2003. — 7th ed. — Vol. 1-2. — 3072 p.
125. Гоженко А.И. Патогенез токсических нефропатий / А.И. Гоженко // Актуальные проблемы транспортной медицины, 2006. — № 2 (4). — С. 9-14. / Gozhenko A.I. Pathogenesis of toxic nephropathies / A.I. Gozhenko // Actual problems of transport medicine, 2006. — No. 2 (4). — P. 9-14.
126. Herrmann W. Cobalamin deficiency / W. Herrmann, R. Obeid // *Subcell. Biochem.*, 2012. — Vol. 56. — No. 3. — P. 301-322.
127. Schwalfenberg G.K. Vitamin D, Essential Minerals, and Toxic Elements: Exploring Interactions between Nutrients and Toxicants in Clinical Medicine / G.K., Schwalfenberg, S.J. Genuis // *Scientific World Journal*. 2015. Art.: 318595. doi: 10.1155/2015/318595.

Резюме

**ПРОБЛЕМА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ
ОРГАНІЗМУ ЕСЕНЦІАЛЬНИМИ
МЕТАЛАМИ В СУЧАСНІЙ ДІЄТОЛОГІЇ І
НУТРИЦЕВТИЦІ**

*Шафран Л.М., Пихтєєва О.Г.,
Большой Д.В.*

За останнє десятиліття істотно зросла кількість публікацій і обсяг інформації про важливу роль есенціальних металів (ЕМ) в процесах життєдіяльності організму, збереження здоров'я і розвитку широкого кола захворювань. Оскільки забезпечення ними організму, в тому числі і компенсація дефіциту, відбувається

ся переважно аліментарним шляхом (раціон харчування і питна вода), важливо вивчити рівні вмісту, механізми порушення гомеостазу при одночасному надходженні в організм токсичних металів (ТМ) для вирішення завдань профілактики та корекції мікроелементозів і металлопатій. Це і стало метою даного дослідження, виконаного на основі аналізу літератури та матеріалів власних досліджень. Проведено поетапний аналіз понад 500 публікацій, обстежено 976 осіб з контингентів підвищеного ризику, осіб обох статей, віком від 6 до 70 років. Серед них 595 здорових чоловіків (18-50 років), 175 дітей і підлітків (6-14 років), 64 вагітні жінки (19-33 років) і 145 хворих (18-60 років), які перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному, ендокринологічному і нефрологічному відділеннях. Визначення вмісту широкого спектра ЕМ і ТМ в біооб'єктах (волосся, кров, сеча) проводили методом атомної абсорбції на установці «Сатурн-3» і атомно-емісійним методом на багатоканальному спектрофотометрі типу «Емас-2000», ртуті — методом холодної пари на аналізаторі ртуті «Юлія-2М». Дослідження харчових продуктів (563 зразків 38 найменувань рослинного і тваринного походження) показали, що їх застосування в раціоні може забезпечити адекватний рівень споживання есенціальних металів (Co, Cu, Fe, Mn, Mo, Ni, Zn) і одночасно є безпечним за вмістом токсичних металів (As, Cd, Hg, Pb, Sn, St). У той же час у обстежених здорових осіб в 15,7-44,9 % випадків вміст ЕМ і ТМ істотно відрізнявся від рекомендованих норм. У підлітків ознаки дісгомеостазу ЕМ визначені у 56,5 % обстежених, у дітей — в 44 % проб, у вагітних жінок — в 42,2 % випадків. У хворих ознаки і ступінь мікроелементозу корелювали, перш за все, з виразністю хронічної хвороби нирок, ендокринною та серцево-судинною патологією. Проведені дослідження дозволили розкрити ряд механізмів, що лежать в основі мікроелементозів, показати, що металлонефропатії і інші патологічні по-

рушення, що викликаються ТМ, як правило, розвиваються на тлі попереднього дісгомеостазу ЕМ, що необхідно враховувати при аліментарному та інших способах корекції і профілактики таких станів.

Ключові слова: есенціальні мікроелементи, токсичні метали, мікроелементози, металлопатія, нутрицевтика

Summary

PROBLEM OF ENSURING THE ORGANISM WITH ESSENTIAL METALS IN MODERN DIETOLOGY AND NUTRICHETICS

Shafran L.M., Pykhtieieva E.G., Bolshoy D.V.

Over the past decade, the number of publications and the volume of information on the preventive role of essential metals (EM) in the processes of vital activity of the organism, the preservation of health and the development of a wide range of diseases have significantly increased. Since the protection of organism, including the replenishment of the EM deficit, occurs predominantly by nutritional path (diet and drinking water), it is important to study the levels of content, the mechanisms of homeostasis changings with the simultaneous intake of toxic metals (TM) in the body for the prevention and correction of microelements metallopathy. This was the aim of this study, based on the analysis of literature and materials of authors own researches. A phased analysis of more than 500 publications was conducted, 976 people from high-risk contingents, people of both sexes, aged from 6 to 70 were examined. Among them, 595 healthy men (18-50 years old) with professionally caused contact, 175 children and adolescents (6-14 years), 64 pregnant women (19-33 years) and 145 patients (18-60 years old), who were on inpatient treatment in cardiological, endocrinological and nephrologic departments. Determination of the content of a wide spectrum of EM and TM in bioobjects (food, hair, blood, urine) was carried out by atomic absorption at the "Saturn-3" facility

and by atomic-emission method using a EMAS-2000 emission-type multichannel spectrophotometer, mercury — by the cold vapor method on an analyzer of mercury “Julia-2M”. Studies of food products (563 samples of 38 plant and animal names) have shown that they can provide an adequate level of consumption of EM (Co, Cu, Fe, Mn, Mo, Ni, Zn) and at the same time are safe in the content of TM (As, Cd, Hg, Pb, Sn, St). At the same time, the content of EM and TM in the hair, blood and urine samples significantly differed from the recommended norms: in 15.7-44.9 % of the examined healthy subjects; in adolescents, signs of EM dyshomeostasis were determined in 56.5 % of the examined, in children — in 44 % of samples, in pregnant women — in 42.2 % of cases. In patients the signs and the degree of

microelementosis correlated, first of all, with the severity of chronic kidney disease, endocrine and cardiovascular pathology. The carried out researches made it possible to reveal a number of mechanisms underlying the microelementoses, to show that the metal-nephropathies and other pathological disturbances caused by TM tend to develop against the background of the previous dyshomeostasis of EM, which have to be taken into account in nutritional and other ways of correction and prevention of such conditions.

Key words: *essential myctoelements, toxic metals, microelementosis, metallopathy, nutraceuticals*

*Впервые поступила в редакцию 12.12.2017 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*