

Жданова-Заплесвичко И.Г.¹, Землянова М.А.², Кольдибекова Ю.В.²**БИОМАРКЕРЫ НЕКАНЦЕРОГЕННЫХ НЕГАТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ СО СТОРОНЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ В ЗОНЕ ВЛИЯНИЯ ИСТОЧНИКОВ ВЫБРОСОВ АЛЮМИНИЕВОГО ПРОИЗВОДСТВА**¹Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Иркутской области, 664003, Иркутск;²ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь

Введение. Приоритетным показателем влияния химических факторов среды обитания на здоровье населения России является состав во многом определяется региональными особенностями производства.

Материал и методы. Проведена сравнительная гигиеническая оценка качества атмосферного воздуха территории с размещением алюминиевого производства и территории без аналогичных источников выбросов, проведено химико-аналитическое и клинико-лабораторное обследование 35 детей с оценкой негативных эффектов со стороны при воздействии.

Результаты. В условиях существующего качества атмосферного воздуха селитебной территории в зоне влияния алюминиевого производства, формирующего аэрогенную экспозицию веществ (алюминия и марганца), обладающих односторонним негативным действием на ЦНС, на уровне 0,0015 г/(кг · сут) доля алюминия составляет 93,3 %, что свидетельствует о его преимущественном воздействии на население. У детей группы наблюдения 1 установлено повышенное содержание в 3,1 раза алюминия в моче относительно подгруппы наблюдения 2 и в 6,9 раза относительно группы сравнения ($p = 0,0001$). Обоснована концентрация алюминия в качестве маркера ингаляционной экспозиции, а его величина более 0,053 мг/дм³ в моче может свидетельствовать о повышенной опасности нейротоксического воздействия. Установлена повышенная распространенность (в 1,6–5,5 раза) негативного эффекта со стороны ЦНС в виде астено-вегетативного синдрома как предиктора синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, доказано связанного с аэрогенным воздействием алюминия. У детей с повышенным содержанием алюминия в моче относительно референтного уровня выявлены отклонения лабораторных показателей и показателей, доказано связанных с повышенной концентрацией алюминия в моче, относительно детей группы сравнения: повышение уровня нейронспецифической эналазы в сыворотке крови, свидетельствующее об увеличении активности процессов повреждения гематоэнцефалического барьера; повышение содержания глутаминовой кислоты в 1,3 раза, характеризующее нарушение баланса нейромедиаторов центральной нервной системы; снижение уровня фосфора в сыворотке крови, отражающее антагонистическое влияние алюминия с последующим повышением уровня ионизированного кальция в крови. Вклад алюминия в отклонение биохимических и функциональных показателей от физиологической нормы составил от 10 до 58 %. На основании последовательной цепочки достоверных зависимостей обоснован комплекс биомаркеров астено-вегетативного синдрома и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, ассоциированных с повышенным содержанием алюминия в моче, включающий глутаминовую кислоту, нейронспецифическую эналазу, фосфор.

Ключевые слова: алюминий; атмосферный воздух; детское население; нервная система; негативные эффекты; биомаркеры негативных эффектов.

Для цитирования: Жданова-Заплесвичко И.Г., Землянова М.А., Кольдибекова Ю.В. Биомаркеры неканцерогенных негативных эффектов со стороны центральной нервной системы у детей в зоне влияния источников выбросов алюминиевого производства. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(5): 461–469. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-5-461-469>

Для корреспонденции: Землянова Марина Александровна, доктор мед. наук, проф., зав. отделом биохимических и цитогенетических методов диагностики. E-mail: zem@fcrisk.ru

Zhdanova-Zaplesvichko I.G.¹, Zemlyanova M.A.², Koldibekova Yu.V.²**BIOLOGICAL MARKERS OF NON-CARCEROGENIC NEGATIVE IMPACTS ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM OF CHILDREN IN THE AREA WITH EXPOSURE TO ALUMINUM PRODUCTION EMISSIONS**¹Administration of the Federal Supervision Service for Consumer's Rights Protection and Human Welfare in the Irkutsk Region, Irkutsk, 664003, Russian Federation;²Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 614045, Perm, Russian Federation

Introduction. The priority indicator of the influence of chemical factors of the environment on the health of the population of Russia is the pollution of atmospheric air, the composition of which is largely determined by regional features of production.

Material and methods. A comparative hygienic assessment of the quality of the atmospheric air of the territory with the placement of aluminum production and the territory without similar sources of emissions was conducted; a chemical-analytical and clinical laboratory examination of 135 children was carried out, with an assessment of the negative effects from the nervous system in the case of aerogenic exposure to aluminum and manganese.

Results. In the conditions of the existing quality of atmospheric air in the residential area in the zone of influence of aluminum production which forms an aerogenic exposure of substances (aluminum and manganese), possessing of the unidirectional negative impact on the central nervous system, at the level of 0.0015g/(kg·day) the share of aluminum is 93.3%, which indicates its primary impact on the population. Children of the observation group 1 showed urine aluminum content by 3.1 times more than in comparison to observation subgroup 2 and 6.9 times in relation to the comparison group ($p = 0.0001$). The concentration of aluminum as a marker of inhalation exposure is substantiated, and its value more than 0.053 mg/dm³ in urine may indicate an increased risk of neurotoxic exposure. An increased prevalence (1.6–5.5 times) of the negative impact on the CNS in the form of the asthenic autonomous syndrome, as a predictor of attention deficit and hyperactivity disorder, has been shown to be associated with the aerogenic exposure to aluminum. In children with an elevated aluminum content in

urine comparing to the reference level, revealed laboratory abnormalities and indices were proved to be associated with an elevated concentration of aluminum in the urine relative to the children of the comparison group: an increase in the level of neuron-specific enolase in the serum indicating an increase in the activity of damage to the blood-brain barrier; an increase in the glutamic acid content by 1.3 times, characterizing the imbalance of the neurotransmitters of the central nervous system; reduction in serum phosphorus, reflecting the antagonistic effect of aluminum, followed by an increase in the level of ionized calcium in the blood. The contribution of aluminum to the biochemical and functional indices deviation from the physiological norm accounted for from 10% to 58%. On the basis of a consistent chain of reliable dependencies, a complex of biomarkers of the asthenic autonomous syndrome and attention deficit and hyperactivity disorder associated with an elevated aluminum content in urine, including glutamic acid, neuron-specific enolase, and phosphorus is substantiated.

Key words: aluminum; ambient air; children; nervous system; negative impacts, biological markers of negative effects.

For citation: Zhdanova-Zaplesvichko I.G., Zemlyanova M.A., Koldibekova Yu.V. Biological markers of non-cancerogenic negative impacts on the central nervous system of children in the area of exposure to aluminum production emissions. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2018; 97(5): 461-469. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-5-461-469>

For correspondence: Marina A. Zemlyanova, MD, Ph.D., DSci., Professor, Head of Biochemical and Cytogenetic Diagnostic Techniques Department of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation. E-mail: zem@fcrisk.ru

Information about authors: Zhdanova-Zaplesvichko I.G., <http://orcid.org/0000-0003-0916-0302>; Zemlyanova M.A., <http://orcid.org/0000-0002-8013-9613>; Koldibekova Yu.V., <http://orcid.org/0000-0002-3924-4526>.

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

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received: 30 March 2018

Accepted: 24 April 2018

Введение

Приоритетным показателем влияния химических факторов среды обитания на здоровье населения России является загрязнение атмосферного воздуха. Состав химического загрязнения во многом определяется региональными особенностями производства [1]. Так, например, территории с размещением алюминиевого производства характеризуются выбросами в атмосферный воздух соединений алюминия, представленными диалюминием триоксидом, алюминийсодержащими пылями сложного химического состава, фторсодержащих соединений, бенз(а)пирена и других общераспространённых компонентов [1].

Алюминий в составе диалюминий триоксида (в пересчёте на алюминий) при аэрогенном поступлении в организм относится ко 2-му классу опасности веществ для человека¹ и способен образовывать прочные связи с биомолекулами в виде подвижных форм, обладающих высокой реакционной способностью [2]. Он депонируется в сером веществе головного мозга, в костях, лёгких и печени. Большая часть алюминия выводится с мочой, и ряд исследователей рассматривает его концентрацию в моче в качестве индикаторного показателя экзогенного ингаляционного поступления [3, 4]. Критическим органом-мишенью при хроническом аэрогенном воздействии алюминия на организм человека является центральная нервная система (ЦНС) [2].

Алюминий как нейротропный металл может проникать с помощью специфических трансферриновых рецепторов через гематоэнцефалический барьер и необратимо накапливаться в ядрах нейронов головного мозга, а также в перинуклеарных областях астроцитов, оказывая влияние на ДНК-зависимый синтез РНК, синтез полипептидной цепи белковой молекулы, аксональный транспорт, синтез и инактивацию нейромедиаторов [5, 6]. Являясь неконкурентным ингибитором активности холинэстеразы, алюминий способен нарушать холинэргическую передачу нервного импульса [3, 7]. В результате антагонизма с алюминием отмечается изменение обмена фосфора, что приводит к нарушению синтеза астроцитов, принимающих участие, наряду с нейронами, в передаче нервных импульсов. Следствием этих процессов является

повреждение синаптической передачи нервных импульсов от нервных рецепторов к клеткам тканей внутренних органов либо между нейронами центральной и периферическими нервными системами с обязательным участием вегетативного ствола [6, 8 – 11].

Наиболее чувствительной субпопуляцией к воздействию химических факторов, в том числе алюминия, является детское население [2]. Анализ частоты встречаемости заболеваний нервной системы у детей, проживающих в жилой застройке в зоне влияния источников выбросов алюминиевого производства, выявил превышение до 2,0 раз показателя заболеваемости у детей на территории с отсутствием аэрогенного воздействия алюминия [1]. Вышесказанное свидетельствует о том, что алюминий при постоянном хроническом ингаляционном поступлении в организм формирует определённый вклад в возникновение дополнительного негативного неканцерогенного воздействия на ЦНС в явных и скрытых формах, требующего оценки в дальнейших исследованиях.

В связи с этим обоснование маркерных показателей неканцерогенных эффектов для доказательства связи заболеваний ЦНС с аэрогенным воздействием алюминия и разработки профилактических мероприятий, направленных на предупреждение и снижение дополнительной заболеваемости, является актуальным и требует дальнейших исследований в этой области.

Целью настоящего исследования является научное обоснование биомаркеров неканцерогенных эффектов со стороны центральной нервной системы у детей, подвергающихся экспозиции алюминием, для ранней диагностики и разработки мер профилактики нарушений здоровья.

Материал и методы

Гигиеническая оценка качества атмосферного воздуха территории наблюдения с размещением алюминиевого производства и сравнительно территории без аналогичных источников выбросов проведена по данным Федерального информационного фонда социально-гигиенического мониторинга за 2006 – 2015 гг.

Углублённым обследованием охвачено 135 детей, постоянно проживающих и посещающих детские организованные учреждения, расположенные в жилой застройке в зоне влияния источников выбросов предприятия по производству алюминия (группа наблюдения). Для

¹ ГН 2.1.6.1338-03 Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населённых мест.

устранения мешающих факторов экспозиции обследуемые дети были распределены на 2 группы наблюдения по критерию содержания алюминия в моче. Группа наблюдения 1 включала 80 детей с максимальным уровнем алюминия в моче (девочки 47,5%, мальчики 52,5% от общего числа обследованных лиц) в возрасте 4–7 лет, из них 46 человек в возрасте 4–5 лет и 34 человек 6–7 лет. Группа наблюдения 2 включала 55 человек с минимальным уровнем алюминия в моче (девочки 44,6%, мальчики 55,4% от общего числа обследованных лиц) в возрасте 4–7 лет, из них 29 человек в возрасте 4–5 лет и 26 человек – 6–7 лет. Группы наблюдения 1 и 2 не имели достоверных различий по содержанию в биосредах (кровь, моча) других изучаемых химических факторов, являющихся компонентами выбросов в атмосферный воздух объектов алюминиевого производства и имеющих утверждённые методики их количественного определения в биосредах (бенз(а)пирен, фторид-ион, марганец, хром, медь). Для сравнительного анализа сформирована выборка из 45 детей 4–7 лет (девочки 44,5%, мальчики 55,5% от общего числа обследованных лиц) в возрасте 4–7 лет, из них 36 человек в возрасте 4–5 лет и 29 человек – 6–7 лет, не подвергающихся аэрогенному воздействию алюминия и других компонентов выбросов производства (группа сравнения). Выборки по половозрастному составу, социально-бытовым условиям проживания, среднему уровню материального обеспечения, по частоте и характеру вредных привычек и профессиональных вредностей у родителей были сопоставимыми. На момент обследования дети не имели острых инфекционных заболеваний не менее, чем в течение четырёх недель до начала исследования, не принимали лекарственных препаратов, оказывающих выраженное влияние на изучаемые функции/заболевания со стороны критических органов и систем, менее чем за 30 дней до начала исследования.

Биомедицинские исследования с привлечением человека выполнены с обязательным соблюдением этических принципов медико-биологических исследований, изложенных в Хельсинкской декларации 1975 г. с дополнениями 1983 г., с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ-Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP). От каждого законного представителя ребёнка, включённого в выборку, получено письменное информированное согласие на добровольное участие в обследовании, выполненном специалистами ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления риском здоровью населения» на базе мобильного консультативно-диагностического отделения и клиники.

Количественное определение содержания в крови бенз(а)пирена, марганца, хрома, меди, а в моче алюминия и фторид-иона выполнено в соответствии с действующими методическими указаниями: МУК 4.1.3230-14², МУК 4.1.773-99³, МУК 4.1.3040-12⁴, СТО М 25-2016⁵

² Методика измерений массовых концентраций химических элементов в биосредах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой: МУК 4.1.3230-14. М.: Федеральный центр государственного эпиднадзора Минздрава России, 2014.

³ Количественное определение ионов фтора в моче с использованием ионселективного электрода: МУК 4.1.773-99 // Определение химических соединений в биологических средах: Сб. метод. указаний. МУК 4.1.763-4.1.779-99. М.: Федеральный центр государственного эпиднадзора Минздрава России, 2000. 97–105.

⁴ Измерение массовой концентрации бенз(а)пирена в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии: МУК 4.1.3040-12 // Измерение массовых концентраций химических соединений в биологических средах: сб-к методических указаний по методам контроля. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2013. 19–32.

⁵ Методика измерений массовых концентраций алюминия в биологических средах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой: СТО М25 – 2016. Пермь, 2016. 21 с.

с использованием аналитического оборудования: масс-спектрометр Agilent 7500сх (США), иономер лабораторный автоматизированный ИЛА-2 (Россия). Исследования проведены в отделе химико-аналитических методов ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (зав. – д-р биол. наук Т.С. Уланова). Оценку установленного содержания исследуемых веществ в биосредах проводили относительно референтных уровней (при их наличии) [12] и показателей в группе сравнения.

Перечень лабораторных показателей для изучения неканцерогенных эффектов со стороны ЦНС сформирован с учётом этиопатогенетических особенностей негативного действия алюминия при ингаляционном поступлении в организм. Дисбаланс фосфорно-кальциевого обмена и нарушение функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС) с последующим повреждением синаптической передачи нервного импульса определяли по содержанию глутаминовой и γ -аминомасляной кислот, нейронспецифической енолазы (НСЕ), фосфору в сыворотке крови, уровню ионизированного кальция в цельной крови. Анализ лабораторных показателей в крови и моче проводили с помощью коммерческих тест-систем на анализаторе электролитов крови EasyLyte Calcium, на автоматическом биохимическом KeyLab- и иммуноферментном Elx808IU-анализаторах.

Количественную оценку связи развития негативного эффекта (заболевания) у общей выборки детей групп наблюдения 1 и 2 ($n = 135$) с аэрогенным воздействием алюминия проводили на основании расчёта отношения шансов (OR) и его доверительного интервала (DI). Для оценки достоверности наличия связи «воздействие – негативный эффект» рассчитывали 95%-ный DI . Критериями наличия достоверной связи являлись $OR \geq 1$ и нижняя граница $DI > 1$ [13]. В качестве негативного эффекта оценивали астено-вегетативный синдром (G90.8) как предиктор синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (F90.0), выявленные при комплексном объективном врачебном осмотре и удовлетворяющие критериям Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10).

Для описания количественных признаков использовали значения среднего (M) и ошибки репрезентативности (m), так как случайные величины анализируемых показателей соответствовали закону нормального распределения. Выявление и оценку зависимости концентрации алюминия в моче от концентрации алюминия в атмосферном воздухе выполняли с помощью парных моделей регрессии с оценкой достоверности и адекватности модели на основании однофакторного дисперсионного анализа по критерию Фишера ($F \geq 3,96$), коэффициенту детерминации (R^2) и t -критерию Стьюдента ($t \geq 2$) при заданном уровне значимости $p \leq 0,05$ [14]. При построении математических моделей определяли 95%-ные доверительные границы. При установлении адекватной модели, отражающей исследуемую зависимость, концентрацию алюминия в моче принимали в качестве маркера аэрогенной экспозиции алюминием.

Для обоснования биомаркеров негативного эффекта проводили определённую последовательность процедур. На первом этапе выделяли наиболее информативные показатели у детей в группах наблюдения 1 и 2, уровень которых достоверно отличался от показателей в группе сравнения ($M_n \pm m_n > (M_k \pm m_k)$ по t -критерию Стьюдента ($t \geq 2$, $p \leq 0,05$), и направленность отклонения показателя от физиологической нормы была биологически правдоподобной [14]. На втором этапе для каждого уста-

овленного лабораторного показателя ответа проводили количественную оценку связи изменения показателей с аэрогенным воздействием алюминия на основании расчёта отношения шансов и его 95%-го доверительного интервала. Критериями наличия достоверной связи являлись $OR \geq 1$ и нижняя граница $DI > 1$ [15]. На следующем этапе для каждого показателя ответа с установленной связью осуществляли последовательное моделирование зависимостей в системе «маркер экспозиции – лабораторный показатель ответа – негативный эффект (астено-вегетативный синдром)». Выделяли достоверные и адекватные математические модели, описывающие влияние повышенного содержания маркера экспозиции в моче на отклонение показателя ответа и на развитие негативного эффекта. Построение модели зависимости (P') «маркер экспозиции – лабораторный показатель ответа» выполняли методом нелинейного регрессионного анализа, позволяющего определить параметры модели, описываемой представленной формулой:

$$P' = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 x)}},$$

где P' – расчётная вероятность отклонения лабораторного и функционального показателя от физиологической нормы; x – концентрация алюминия в моче, мг/дм³; b_0, b_1 – параметры математической модели, определение которых произведено методом наименьших квадратов с применением пакетов программ по статистическому анализу данных (Statistica, SPSS, SAS и др.).

Оценку достоверности параметров и адекватности моделей проводили на основании однофакторного дисперсионного анализа по критерию Фишера ($F \geq 3,96$) при заданном уровне значимости $p \leq 0,05$. При построении математических моделей определяли 95%-ные доверительные границы. В качестве адекватных моделей выбирали модели, соответствующие статистическому критерию и отвечающие требованию биологического правдоподобия [14]. Вклад алюминия в отклонение изучаемых биохимических показателей от физиологической нормы оценивали по коэффициенту детерминации (R^2), полученных адекватных и достоверных моделей логистической регрессии. Исследования выполнены в отделе математического моделирования систем и процессов «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (зав. – канд. техн. наук Д.А. Кириянов).

На последнем этапе проводили количественную оценку и сравнительный анализ внутренних связей между лабораторными показателями ответа, для которых установлена достоверная зависимость «маркер экспозиции – лабораторный показатель ответа», выполненного для групп наблюдения 1 и 2 и группы сравнения и выделяли маркерные показатели ответа, образующие внутренние (патогенетически оправданные) связи, характеризующие ответ только на повышенный уровень алюминия в моче. Для каждого маркерного показателя выполняли моделирование зависимости (P'') «маркерный показатель ответа – негативный эффект (астено-вегетативный синдром или синдром дефицита внимания с гиперреактивностью)». Построение модели выполняли по вышеуказанной формуле.

Биомаркером негативного эффекта со стороны ЦНС у детей с повышенным содержанием алюминия в моче, обусловленного аэрогенной экспозицией алюминия, являлся показатель, который соответствовал обязательным условиям:

1) наличие статистически доказанной и параметризованной системы зависимостей:

вероятности отклонения от физиологического уровня лабораторных показателей нарушения проводимости нервного импульса от концентрации алюминия в моче;

междумаркерными лабораторными показателями ответа, характеризующими связи, присущие только повышенному уровню алюминия в моче;

вероятности развития негативного эффекта со стороны ЦНС (в отношении которой установлена тропность и связь с аэрогенной экспозицией алюминием) в виде астено-вегетативного синдрома при отклонении лабораторных показателей нарушения проводимости нервного импульса и кальций-фосфорного обмена от физиологической нормы;

2) установленные зависимости, отражающие патогенетическую обусловленность развития нарушения синаптической передачи нервного импульса в ЦНС и проявляющиеся в виде заболевания астено-вегетативного синдрома или синдрома дефицита внимания с гиперреактивностью при аэрогенном воздействии соединений алюминия, должны быть правдоподобны.

Результаты

Данные мониторинговых наблюдений свидетельствуют, что на изучаемой территории качество атмосферного воздуха характеризуется превышением гигиенических нормативов по содержанию бенз(а)пирена (до 10,3 ПДК_{с.с.}), взвешенных веществ и фтористого водорода (до 12,4 – 12,5 ПДК_{с.с.}), диоксида азота (до 1,3 ПДК_{с.с.}) и стабильным присутствием фторидов неорганических плохо растворимых, алюминия, марганца, хрома (VI), меди, серы диоксида на уровне до 1 ПДК_{с.с.} [16]. Установленные концентрации загрязнений формируют суммарную аэрогенную экспозицию 0,106 мг/(кг · сут). В соответствии с Руководством по оценке риска Р 2.1.10.1920–04 из изучаемого перечня соединений при хроническом аэрогенном воздействии ЦНС является критической только для алюминия и марганца. Суммарная аэрогенная экспозиция алюминия и марганца составила 0,0015 мг/(кг · сут), в том числе доля для алюминия – 93,3%. В зоне экспозиции проживает порядка 25 тыс. детей от 0 до 18 лет. В атмосферном воздухе территории сравнения алюминий, бенз(а)пирен, фториды неорганические плохо растворимые, марганец, хром (VI), медь стабильно идентифицированы ниже предела обнаружения.

При выделении негативных эффектов со стороны ЦНС на основании сравнительного анализа структуры заболеваемости детей, проживающих в условиях аэрогенной экспозиции алюминия ($n = 135$), и детей группы сравнения установлены достоверные различия: в распространенности заболеваемости детей болезнями центральной и вегетативной нервной систем ($p \leq 0,001$), в структуре заболеваемости по нозологическим формам заболеваний со стороны ЦНС и ВНС (астено-вегетативный синдром (G90.8) ($p \leq 0,01$), астено-невротический синдром (F48.0) ($p \leq 0,02$), синдром дефицита внимания с гиперактивностью (F90.0) ($p \leq 0,03$). Связь с аэрогенными воздействием алюминия установлена для болезней ЦНС и ВНС, в том числе для астено-вегетативного синдрома (G90.8) и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (F90.0) (табл. 1). Дальнейшие исследования проведены на примере негативного эффекта у детей в виде астено-вегетативного синдрома (G90.8) и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (F90.0).

Результаты химико-аналитических исследований биосред показали, что в условиях существующего качества атмосферного воздуха у детей группы наблюдения 1 установлено достоверное превышение в 3,1 раза содержа-

Заболевания со стороны ЦНС и ВНС в виде функциональных расстройств у обследованных детей и их связь с аэрогенным воздействием алюминия

Код	Класс болезни, нозология	Структура заболеваний ЦНС и ВНС, %		Отношение шансов (OR)	Доверительный интервал 95% (DI)
		Группа наблюдения (n = 135)	Группа сравнения (n = 45)		
G90.00-99-F00-99	Болезни ЦНС, ВНС, в том числе:	92,6*	54,8	2,5	1,43-4,50**
G90.8	астено-вегетативный синдром	54,8*	34,3	4,30	2,06-9,01**
F45.3	синдром вегетативных дисфункций	12,9	9,7	1,49	0,35-6,26
F48.0	астено-невротический синдром	11,4*	9,4	1,71	0,62-4,73
F90.0	синдром дефицита внимания с гиперактивностью	17,5*	3,2	8,10	1,5-43,65**
F98.0	энурез	1,7	0,0	—	—
F93.8	дислалия	12,0	2,9	1,19	0,19-15,37

Примечание: * – показатель в группе наблюдения достоверно отличается от показателя в группе сравнения при $p \leq 0,05$; ** – показатель, имеющий достоверную связь по показателю отношения шансов и нижней границы доверительного интервала.

ния алюминия в моче относительно данного показателя в группе наблюдения 2 ($p = 0,0001$) (табл. 2). При этом установлено, что среднее содержание алюминия в моче у детей групп наблюдения 1 и 2 превысило в 6,9 раза и в 2,3 раза соответственно значение аналогичного показателя у детей в группе сравнения ($p = 0,0001$); в 8,5 раза и в 2,8 раза превысило соответственно референтный уровень алюминия в моче ($RfL = 0,0065 \pm 0,0035$ мг/дм³). Различия в содержании алюминия в моче детей между группой наблюдения 1 и группой наблюдения 2 составило 3,1 раза ($p = 0,001$). Средние концентрации фторид-иона в моче, марганца, хрома, меди и бенз(а)пирена в крови детей группы наблюдения 1 не имели достоверных различий с содержанием этих веществ в биосредах детей подгруппы наблюдения 2 ($p \geq 0,05$).

Моделирование зависимости «концентрация алюминия в атмосферном воздухе – содержание алюминия в моче» позволило получить адекватную модель зависимости содержания алюминия в моче от концентрации алюминия в атмосферном воздухе ($R^2 = 0,26$; $F = 69,46$; $p = 0,0001$), описываемую уравнением вида: $y = -0,016 + 40,679x$ (область определения модели $[0,0005; 0,0013]$, мг/дм³). На основании построенной модели концентрация

алюминия обоснована в качестве маркера ингаляционной экспозиции, а его величина более 0,0065 мг/дм³ в моче может свидетельствовать об опасности нейротоксического воздействия.

У детей группы наблюдения 1 выявлено повышенное в 1,4 раза содержание НСЕ в сыворотке крови относительно показателя в группе наблюдения 2 ($p = 0,007$) и в 2,1 раза относительно группы сравнения ($p = 0,0004$) (табл. 3). Установлено повышенное содержание глутаминовой кислоты (медиатора возбуждения) в сыворотке крови детей группы наблюдения 1 в 1,2 раза и снижение уровня γ -аминомасляной кислоты (медиатора торможения) в 1,3 раза относительно показателей в группе наблюдения 2 ($p = 0,0001-0,001$). Кроме этого в группе наблюдения 1 выявлено повышение уровня глутаминовой кислоты в сыворотке крови в 1,3 раза и снижение уровня γ -аминомасляной кислоты в 1,6 раза относительно показателей в группе сравнения ($p = 0,0001$). У детей группы наблюдения 2 установлено снижение γ -аминомасляной кислоты в сыворотке крови в 1,2 раза относительно данного показателя у детей в группе сравнения ($p = 0,047$). Зарегистрировано повышенное содержание ионизированного кальция и снижение уровня фосфора в сыворотке крови детей груп-

Таблица 2

Сравнительный анализ содержания химических веществ в биосредах детей, мг/дм³ ($p \leq 0,05$)

Биосреда	Вещество	Среднее значение $\pm$ ошибка ($M \pm m$)			Достоверность различий средних в группе наблюдения 1 с группой наблюдения 2
		Группа наблюдения 1 (n = 70)	Группа наблюдения 2 (n = 65)	Группа сравнения (n = 46)	
Кровь	Марганец	0,012 $\pm$ 0,002*	0,010 $\pm$ 0,001*	0,008 $\pm$ 0,001	0,077
	Хром	0,006 $\pm$ 0,0012*	0,005 $\pm$ 0,0008*	0,001 $\pm$ 0,0003	0,169
	Медь	0,907 $\pm$ 0,096*	0,789 $\pm$ 0,079*	0,665 $\pm$ 0,078	0,060
	Бенз(а)пирен	0,0018 $\pm$ 0,0002*	0,0016 $\pm$ 0,0002*	НПО	0,160
Моча	Алюминий	0,055 $\pm$ 0,002*	0,018 $\pm$ 0,003*	0,008 $\pm$ 0,003	0,0001
	Фторид-ион	0,521 $\pm$ 0,052*	0,501 $\pm$ 0,079*	0,356 $\pm$ 0,061	0,674

Примечание. НПО – ниже предела обнаружения бенз(а)пирена в крови; * – показатели в подгруппах наблюдения 1 и 2, достоверно отличающиеся от показателей группы сравнения; нпо – нижний предел обнаружения бенз(а)пирена в крови (0,00002 мг/дм³).

Лабораторные и функциональные показатели и их связь с содержанием алюминия в моче у экспонированных детей

Лабораторный и функциональный показатель	Среднее значение показателя ($M \pm m$)			Группа наблюдения 1 – группа сравнения		Группа наблюдения 2 – группа сравнения		Группа наблюдения 1 – группа наблюдения 2	
	Группа наблюдения 1 ($n = 80$)	Группа наблюдения 2 ($n = 55$)	Группа сравнения ($n = 45$)	OR	DI	OR	DI	OR	DI
Глутаминовая кислота в сыворотке крови, мкмоль/дм ³	107,32 ± 7,46* [^]	92,35 ± 5,23	85,43 ± 5,72	10,53	3,95–28,12**	1,70	0,60–4,83	6,19	2,87–13,34**
γ-аминомасляная кислота в сыворотке крови, мкмоль/дм ³	0,09 ± 0,001* [^]	0,12 ± 0,002*	0,14 ± 0,02	3,74	1,57–8,90	1,90	0,77–4,66	1,97	0,98–3,96
Нейронспецифическая енолаза, мкг/дм ³	6,11 ± 0,98* [^]	4,36 ± 0,83	2,94 ± 1,46	6,35	2,77–14,56**	2,66	1,18–5,98	2,39	1,17–4,87**
Фосфор в сыворотке крови, моль/дм ³	1,46 ± 0,04* [^]	1,55 ± 0,03*	1,64 ± 0,05	5,83	1,06–32,00**	1,51	0,22–10,47	3,87	1,10–13,59**

Примечание: * – показатели в группах наблюдения 1 и 2, достоверно отличающиеся от показателей группы сравнения; [^] – показатели в группе наблюдения 1, достоверно отличающиеся от показателей группы наблюдения 2; ** – показатели, имеющие достоверную связь по показателю отношения шансов и нижней границы доверительного интервала. OR – отношение шансов; DI – доверительный интервал.

Зависимость вероятности отклонений лабораторных и функциональных показателей от концентрации алюминия в моче (Р')

Маркер экспозиции	Лабораторный / функциональный показатель нарушения нервного импульса	Параметры модели «маркер экспозиции – показатель ответа»				Достоверность различий ($p \leq 0,05$)
		b'_0	b'_1	Критерий Фишера (F')	Коэффициент детерминации (R'^2)	
Алюминий в моче (от 0,0065 мг/дм ³ и более)	Глутаминовая кислота в сыворотке крови	–1,93	10,16	7,31	0,10	0,010
	Ионизированный кальций в цельной крови	0,52	33,53	84,64	0,47	0,0001
	Фосфор в сыворотке крови	–3,98	38,64	16,20	0,58	0,003
	Нейронспецифическая енолаза в сыворотке крови	–0,69	24,198	61,034	0,33	0,0001

пы наблюдения 1, средние значения которых достоверно отличались от аналогичных показателей у детей в группе наблюдения 2 ($p = 0,0001$ – $0,029$) и группы сравнения ($p = 0,0001$ – $0,001$).

Достоверная связь с содержанием алюминия в моче на уровне от 0,053 мг/дм³ и выше (по расчёту отношения шансов) установлена для глутаминовой кислоты, ионизированного кальция, НСЕ, фосфора. Эти показатели не имеют достоверной связи у детей с содержанием алюминия в моче на уровне до 0,053 мг/дм³.

Достоверные зависимости вероятности отклонения от физиологической нормы лабораторных и функциональных показателей нарушения проводимости нервного импульса от концентрации алюминия в моче (Р') установлены для глутаминовой кислоты, ионизированного кальция, фосфора, НСЕ (табл. 4).

На основании оценки и сравнительного анализа внутренних связей между показателями нарушения проводимости нервного импульса у экспонированных детей в группе наблюдения и в группе сравнения выделены маркерные показатели, образующие достоверные внутренние связи ($R^2 = 0,18$ – $0,89$; $b'_0 = -79,87$ – $-1,64$; $b'_1 = 0,003$ – $68,97$; $p = 0,0001$ – $0,047$), характеризующие ответ только на содержание алюминия в моче от 0,0065 мг/дм³ и более: глутаминовая кислота, фосфор, НСЕ в сыворотке крови (табл. 5).

В результате моделирования зависимости «маркерный показатель ответа – негативный эффект (астено-вегетативный синдром)» установлены достоверные вероятности

(Р") развития астено-вегетативного синдрома, имеющие зависимость от уровня маркерных показателей нарушения проводимости нервного импульса: повышение глутаминовой кислоты, НСЕ в сыворотке крови, снижение фосфора в сыворотке крови ($p = 0,0001$ – $0,003$) (табл. 6).

Обсуждение

В условиях существующего качества атмосферного воздуха у детей подгруппы наблюдения 1 установлено достоверное превышение в 3,1 раза содержания алюминия в моче относительно данного показателя в группе наблюдения 2. Среднее содержание алюминия в моче у детей группы наблюдения 1 и 2 достоверно превысило в 6,9 раза и в 2,3 раза соответственно значение аналогичного показателя у детей в группе сравнения ($p = 0,0001$). При этом средние концентрации других загрязняющих веществ, адекватных компонентам выбросов предприятий алюминиевого производства (фторид-иона в моче, марганца, хрома, меди и бенз(а)пирена в крови), у детей группы наблюдения 1 не имели достоверных различий с содержанием данных веществ в биосредах детей группы наблюдения 2 ($p \geq 0,05$). Полученные результаты подтверждают, что дети группы наблюдения 1 и 2 – по содержанию 6 компонентов, подлежащих определению – достоверно различались между собой только по содержанию алюминия в моче.

Установленная достоверная зависимость между содержанием алюминия в моче и концентрацией алюминия в атмосферном воздухе позволила обосновать повышенную концентрацию алюминия в моче (более 0,053 мг/дм³

Схематическое представление системы внутренних связей между показателями ответа

Схематические цепочки внутренних связей		Характеристика негативного эффекта в группе наблюдения
Группа наблюдения (n = 189)	Группа сравнения (n = 45)	
Глутаминовая кислота – нейронспецифическая энтолаза	–	Воспалительная реакция в нейронах как результат окислительной модификации белков и гибели астроцитов
Глутаминовая кислота – фосфор – кальций ионизированный	Кальций ионизированный – γ-аминомасляная кислота	Нарушение транспорта ионов кальция внутри синапса. Как результат – нарушение передачи возбуждающего нейромедиатора

Примечание: * – жирным шрифтом выделены лабораторные и функциональные показатели (маркерные), образующие дополнительные внутренние связи, присущие им только при концентрации алюминия в моче от 0,0065 мг/дм³ и более.

Таблица 6

Зависимость вероятности развития астено-вегетативного синдрома (или синдрома дефицита внимания с гиперактивностью) от отклонений лабораторных и функциональных показателей нарушения проводимости нервного импульса

Биохимический / функциональный показатель в сыворотке крови	Направление изменения показателя	Характеристика преимущественного механизма развития негативного эффекта	Параметры модели		Коэффициент детерминации (R ²)	Достоверность различий (p ≤ 0,05)
			b ₀	b ₁		
Глутаминовая кислота	Повышение	Эффект эксайтотоксичности	-4,47	0,018	0,44	0,0001
Фосфор	Снижение	Нарушение транспорта ионов кальция внутри нервной клетки, обеспечивающих передачу нервного импульса	-2,957	1,674	0,19	0,0001
Нейронспецифическая энтолаза	Повышение	Воспаление нейронов и нарушение нейротрансдачи	-3,425	0,047	0,23	0,02

или более 0,1ПДК_{с.с.} в атмосферном воздухе) в качестве маркера экспозиции, что согласуется с данными ряда исследований, о возможности использования содержания алюминия в моче в качестве индикаторного показателя экзогенного поступления алюминия в организм [3, 4].

Выявленные отклонения исследованных лабораторных показателей функции ЦНС, вероятно, обусловлены проникновением алюминия через гематоэнцефалический барьер и необратимым накоплением его в ядрах нейронов. Это приводит в нейронах к росту амилоидогенных фибрилл, метаболическому дисбалансу, уменьшению плотности синапсов, их гибели [5, 6]. Повышение уровня НСЕ (вклад алюминия составил 38 %) также может указывать на повреждение гематоэнцефалического барьера в результате нейротропного действия алюминия, что согласуется с данными других авторов [17]. Следствием этого, как правило, развивается нарушение синаптической передачи нервных импульсов [6, 13, 18], связанное с дискоординацией процессов возбуждения и торможения. Подтверждением данного процесса является выявленный дисбаланс нейромедиаторов возбуждения и торможения в нейронах ЦНС. Установлено повышенное содержание глутаминовой кислоты (вклад алюминия – 16 %), что нарушает процесс преобразования глутамата в глутаминовую кислоту с последующим снижением синтеза γ-аминомасляной кислоты. Избыток глутамата токсичен и ведет к поступлению большого количества ионов кальция в клетку через каналы NMDA-рецепторов, что, в свою очередь, вызывает повреждение и гибель клетки – эффект эксайтотоксичности [13]. Данный процесс верифицирован снижением уровня γ-аминомасляной кислоты у экспонированных детей. Поскольку алюминий, как антагонист, препятствует усвоению фосфора в организме, то происходит снижение уровня данного элемента в кровотоке (вклад алюминия – 45%). В результате увеличивается транспорт ионов кальция внутри нервной клетки и, как следствие, изменяется порог возбудимости нейронов [8].

Сравнительный анализ внутренних связей между показателями ответа, имеющих связь с повышенным содержанием алюминия в моче, в группе наблюдения и группе сравнения позволил предположить, что развитие повреждения синаптической передачи нервного импульса происходит по различному механизму. У детей с повышенным содержанием алюминия в моче, вероятно, преобладающим является механизм нейротоксического действия алюминия, а в группе сравнения – механизм нейроиммунных нарушений.

Механизм нейротоксического действия алюминия у детей группы наблюдения, вероятно, реализуется в виде цитотоксического повреждения ядра нейронов в результате окислительной модификации нуклеиновых кислот, перестройки мембран, что приводит к метаболическому дисбалансу, уменьшению плотности синапсов и их гибели [5, 6]. В результате в нейронах происходит нарушение передачи возбуждающего нейромедиатора (глутаминовой кислоты), что приводит к увеличению его концентрации в крови и дисфункции транспортных систем клеток ионных каналов [10, 11]. Подтверждением развития структурно-функциональных нарушений мембран нейронов является повышенный уровень НСЕ в сыворотке крови [20]. Описанные патохимические реакции на уровне нейронов приводят к снижению способности γ-аминомасляной кислоты связываться с лигандами, изменению структурно-функциональной организации биомембран и транспорта нейромедиаторов, в результате чего происходит нарушение механизмов синаптической передачи нервных импульсов с последующими структурно-функциональными изменениями ЦНС [21].

Реализация механизма нейроиммунных нарушений у детей группы наблюдения, вероятно, связана с запуском комплекса процессов нейровоспаления, прежде всего, с нарушением клеточного иммунитета и продукцией в ответ на действие иных повреждающих факторов (стресс, инфекции, травмы и т. д.) цитокинов, внутриклеточных

протеаз и белков острой фазы воспаления. Такой механизм формирует временную дисфункцию и необратимые структурные изменения мембран, приводящие, в конечном счёте, к гибели нейронов и, как следствие, нарушение синаптической передачи нервного импульса [19].

На основании анализа последовательной цепочки достоверных зависимостей: концентрация алюминия в моче от концентрации алюминия в атмосферном воздухе; уровня глутаминовой кислоты, НСЕ, ионизированного кальция и фосфора в сыворотке крови от концентрации алюминия в моче; развития астено-вегетативного синдрома или синдрома дефицита внимания с гиперактивностью от уровня глутаминовой кислоты, НСЕ, фосфора в сыворотке крови обоснован комплекс из этиопатогенетически связанных между собой показателей (с обязательным участием каждого показателя без исключения) негативного эффекта со стороны ЦНС, ассоциированного с содержанием алюминия в моче. Комплекс биомаркеров включает в себя повышенный уровень глутаминовой кислоты и НСЕ, сниженный уровень фосфора в сыворотке крови. Биомаркеры негативного эффекта со стороны ЦНС при воздействии алюминия необходимо учитывать в комплексе с обязательным участием каждого показателя без исключения, так как отдельно взятый каждый показатель указывает на общий ответ организма при воздействии различных химических факторов, а установленный комплекс биомаркеров на основании имеющихся доказанных их зависимостей от концентрации алюминия в моче свидетельствует, что такие отклонения связаны с воздействием конкретного фактора – именно алюминия (долевой вклад от 10 до 58 %).

Обоснованные биомаркеры негативного эффекта со стороны ЦНС в виде астено-вегетативного синдрома (или синдрома дефицита внимания с гиперактивностью) необходимо учитывать при проведении санитарно-эпидемиологической экспертизы по установлению у детей связи нарушения здоровья с аэрогенным воздействием алюминия и разработки мер профилактики выявленных нарушений, направленных на повышение эффективности оказания медицинской и профилактической помощи детскому населению в зоне экспозиции. В качестве мер профилактики развития заболеваний ЦНС у детей, в первую очередь, в виде астено-вегетативного синдрома или синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, ассоциированных с воздействием алюминия рекомендуется:

1) на базе детских организованных коллективов:

- коррекция рациона питания для ускорения процессов биотрансформации и элиминации алюминия техногенного происхождения с помощью пищевых продуктов с повышенным содержанием клетчатки и пектинов (крупы – гречневая, перловая, ячневая, овсяная и т. д.; фрукты – яблоки, чернослив, айва, инжир, финики, слива, груши и т. д.; овощи – картофель, морковь, капуста белокочанная, капуста цветная, горошек, баклажаны и т. д.; хлеб из цельнозерновой крупы);

- включение поливитаминных комплексов, содержащих кальций в соответствии с возрастной потребностью для замещения алюминия (продолжительность курса 3 мес, 3 раза в год с интервалом в 1 мес);

- привлечение невролога для исключения диагноза астено-вегетативного синдрома и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью при проведении диспансерного осмотра детей;

2) на базе местных санаториев и профилакториев рекомендуется организация оздоровительных мероприятий для детей с установленными диагнозами заболеваний ЦНС (по МКБ-10: G90.8 и F90.0):

- коррекция рациона питания для стимуляции естественных механизмов восстановления функции нервных тканей пищевыми продуктами с содержанием витамина В₆ (отруби пшеничные, семена подсолнечника, фасоль, соя, грецкий орех, лосось, скумбрия, кунжутное семя и др.);

- сорбционная терапия с помощью энтеросорбентов для ускорения процесса элиминации алюминия (лакто-фильтрум, энтеросгель; продолжительность курса по 3 нед 2 раза в год);

- нормализация медиаторных процессов в ЦНС с помощью препаратов ноотропного действия (глицин, гинкго билоба, семакс в соответствии с возрастными дозировками).

Выводы

1. В условиях существующего качества атмосферного воздуха, формирующего аэрогенную экспозицию алюминием на уровне 0,0014 мг/(кг · сут) и выше (доля алюминия составила 93,3 %), у детей группы наблюдения 1 установлено повышенное содержание данного металла в моче в 3,1 раза относительно группы наблюдения 2 и в 6,9 раза относительно группы сравнения ($p = 0,0001$). Концентрация алюминия в моче обоснована в качестве маркера ингаляционной экспозиции.

2. У детей в зоне аэрогенной экспозиции алюминием установлена повышенная распространенность (в 1,6 – 5,5 раза) негативного эффекта со стороны ЦНС в виде астено-вегетативного синдрома и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, доказано связанные с аэрогенными воздействием алюминия.

3. У детей с повышенным содержанием алюминия в моче (от 0,053 и выше мг/дм³) выявлены достоверные отклонения лабораторных показателей доказано связанные с концентрацией алюминия в моче, относительно аналогичных у детей в группе сравнения: повышение уровня нейронспецифической енолазы в сыворотке крови в 2,1 раза, свидетельствующее об увеличении активности процессов повреждения гематоэнцефалического барьера; повышение содержания глутаминовой кислоты в 1,3 раза, характеризующее нарушение баланса нейромедиаторов центральной нервной системы; снижение уровня фосфора в сыворотке крови, отражающее антагонистическое влияние алюминия с последующим повышением уровня ионизированного кальция в крови. Вклад алюминия в отклонение биохимических и функциональных показателей от физиологической нормы составил от 10 до 58 %.

4. На основании установленной последовательной цепочки достоверных зависимостей обоснован комплекс биомаркеров астено-вегетативного синдрома (или синдрома дефицита внимания с гиперактивностью), ассоциированных с повышенным содержанием алюминия в моче, включающий: повышенный уровень глутаминовой кислоты (выше 131,2 мкмоль/дм³), нейронспецифической енолазы (выше 13 мкг/дм³), , сниженный уровень фосфора (ниже 1,29 моль/дм³) в сыворотке крови.

5. Обоснованный комплекс биомаркеров негативного эффекта (с обязательным участием каждого показателя без исключения) необходимо учитывать при проведении санитарно-эпидемиологических экспертиз и разработки мер профилактики функциональных заболеваний ЦНС и соподчинённой ей ВНС у детей, постоянно проживающих в жилой застройке в зоне источников выбросов предприятий по производству алюминия.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках бюджетного финансирования в соответствии с государственным заданием.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Л и т е р а т у р а

(пп. 3, 5-7, 9, 11, 13, 18, 21 – см. References)

1. Оценка влияния факторов среды обитания на здоровье населения Иркутской области. Информационно-аналитический бюллетень за 2015 год. Иркутск; 2015.
2. Багрянцева О.В., Шатров Г.Н., Хотимченко С.А., Бессонов В.В. [и др.]. Алюминий: оценка риска для здоровья потребителей при поступлении с пищевыми продуктами. Анализ риска здоровью. 2016; 1 (13): 59–68.
4. Шугалей И.В., Гарабаджиу А.В., Илюшин М.А., Судариков А.М. Некоторые аспекты влияния алюминия и его соединений на живые организмы. Экологическая химия. 2012; 21(3):172–186.
8. Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В., Незнанов Н.Г., Залуцкая Н.М. и др. Окислительный стресс и его влияние на функциональную активность клеток при болезни Альцгеймера. Биомедицинская химия. 2015; 61 (1): 57–69.
10. Грес Н.А. Слобожанина Е.И., Гузик Е. Элементоз избытка алюминия. LAP Lambert Academic Publishing; 2014.
12. Тиц Н.У., ред. Клиническое руководство по лабораторным тестам. М.: ЮНИМЕД-пресс; 2003.
14. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998.
15. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера; 1998.
16. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Жданова-Заплесвичко И.Г., Клейн С.В. Оценка аэрогенного воздействия приоритетных химических факторов на здоровье детского населения в зоне влияния предприятий по производству алюминия // Экологические проблемы современности: выявление и предупреждение неблагоприятного воздействия антропогенно детерминированных факторов и климатических изменений на окружающую среду и здоровье населения: мат. Междунар. Форума Научного совета РФ по экологии человека и гигиене окружающей среды. – Москва, 14-15 декабря 2017 г. – С. 168-171.
17. Астахин А.В., Евлашева О.О., Левитан Б.Н. Клиническое и диагностическое значение основного белка миелина и нейронспецифической енолазы в медицинской практике. Клиническая медицина. 2016; 11(4): 9-13.
19. Абдурасулова И.Н., Клименко В. М. Роль иммунных и глиальных клеток в процессах нейродегенерации. Медицинский академический журнал. 2011; 11(1): 12-29.
20. Пуголовкин К.А., Домбровская Е.А. Показатели нейронспецифической енолазы и белка S100 в крови при некоторых формах симптоматической эпилепсии у детей как отражение дисрегуляторной патологии центральной нервной системы. *Consilium Medicum*. 2017; 2.3: 23-27.
4. Shugaley I.V., Garabadzhiu A.V., Ilyushin M.A., Sudarikov A.M. Some Aspects of Effect of aluminium and its compounds on living organisms [Nekotorye aspekty vliyaniya alyuminiya i ego soedinenii na zhivye organizmy]. *Ekologicheskaya khimiya*. 2012; 21(3):172-86. (in Russian).
5. Deloncle R., Guillard O., Clanet F., Courtois P., Piriou A. Aluminium transfer as glutamate complex through blood-brain barrier. Possible implication in dialysis encephalopathy. *Biological Trace Element Research*. 1990; 25: 39–45.
6. Levesque L, Mizzen CA, McLachlan DR, Fraser PE. Ligand specific effects on aluminum incorporation and toxicity in neurons and astrocytes. *Brain Research*. 2000; 877: 191–202.
7. Yokel R., The toxicology of aluminum in the brain. *Neurotoxicology*. 2000; 21(5): 813–829.
8. Dubinina E.E., Shchedrina L.V., Neznakov N.G., Zalutskaya N.M. et al. Oxidative stress and its effect on cells functional activity of alzheimer's disease. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2015; 61(1): 57–69. (in Russian)
9. Halliwell B., Packer L., Prilipco L., Christen Y. eds *Reactive Oxygen Species and the Central Nervous System. In: Free Radical in the Brain. Aging, Neurological and Mental Disorders*. Berlin., N. Y., London.; Springer-Verlag; 1992.
10. Gres' N.A. Slobozhanina E.I., Guzik E. eds. Elementosis of excess aluminum [Elementoz izbytkha alyuminiya]. Germany: Lambert Academic Publishing; 2014 (in Russian)
11. Hynd, M., Scott, H.L., Dodd, P.R. Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochemistry International*. 2004; 45(5): 583-95.
12. Tits N.U., ed. *Clinical manual of Laboratory Tests [Klinicheskoe rukovodstvo po laboratornym testam]*. Moscow: Unimed-press; 2003. (in Russian)
13. Nicholas D.P., Thomas V.O. eds. *Managing Health in the Aluminium Industry*. Canada; 1997.
14. Glants S. *Medical and Biological Statistics [Mediko-biologicheskaya statistika]*. Moscow: Praktika, 1998. (in Russian)
15. Fletcher R., Fletcher S., Vagner E. *Clinical Epidemiology: The Basics of Evidence-Based Medicine [Klinicheskaya epidemiologiya: Osnovy dokazatel'noy meditsiny]*. Moskow: Media Sfera; 1998. (in Russian).
16. Zajceva N.V., Zemljanova M.A., Zhdanova-Zaplesvichko I.G., Klejn S.V. Estimation of the aerogenic impact of priority chemical factors on the health of children in the zone of influence of enterprises producing aluminum // Environmental problems of the present: identification and prevention of adverse effects of anthropogenically deterministic factors and climate changes on the environment and public health: Intern. Forum of the Scientific Council of the Russian Federation on Human Ecology and Environmental Hygiene 2017: 168-171.
17. Astakhin A.V., Evlasheva O.O., Levitan B.N. Clinical and diagnostic value of myelin basic protein and neuron specific enolase in medical practice. *Klinicheskaya meditsina*. 2016; 11(4): 9–13. (in Russian).
18. Flaten T. Aluminium as a risk factor in Alzheimer's disease, with emphasis on drinking water. *Brain Research Bulletin*. 2001; 55(2):187–196.
19. Abdurasulova I.N., Klimenko V.M. The role of immune and glial cells in neurodegenerative processes. *Academic Medicine (journal)*. 2011; 11(1): 12-29. (in Russian).
20. Pugolovkin K.A., Dombrovskaya E.A. Serum neuron-specific enolase and S-100 protein levels in children with some forms of symptomatic epilepsy as reflection of dysregulative pathology of central nervous system. *Consilium Medicum*. 2017; 2.3: 23-27. (in Russian).
21. Roth F., Draguhn A. GABA Metabolism and Transport: Effects on Synaptic Efficacy. *Neural Plasticity*. 2012; Article ID 805830, 12. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/805830>
1. Assessing the impact of environmental factors on the health of the population of the Irkutsk region [Otsenka vliyaniya faktorov sredy obitaniya na zdorov'ye naseleniya Irkutskoy oblasti. Informatsionno-analiticheskiy byulleten']. Irkutsk; 2015. (in Russian).
2. Bagryantseva O.V., Shatrov G.N., Khotimchenko S.A., Bessonov V.V., Arnautov O.V. Aluminium: food-related health risk assessment of the consumers. *Analiz riska zdorov'yu*. 2016; 1 (13): 59–68. (in Russian).
3. Roßbach B., Buchta M., Csanády G.A., Filser J.G., Hilla W., Windorfer K., Stork J, Zschiesche W., Gefeller O., Pfahlberg A., Schaller K.H., Egerer E., Pinzón L.C., Letzel S. Biological monitoring of welders exposed to aluminium. *Toxicology Letters*. 2006; 162: 239–45.

References