

LOW LEAD CONCENTRATIONS AND MENTAL DEVELOPMENT OF CHILDREN: LEAD SOURCES, BLOOD LEVELS, EPIDEMIOLOGY, AND MECHANISMS OF ACTION (review of foreign literature)

Dobrovolsky L.A., Belashova I.G., Radvanska E.S.

МАЛЫЕ КОНЦЕНТРАЦИИ СВИНЦА И УМСТВЕННОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ: ИСТОЧНИКИ СВИНЦА, УРОВНИ В КРОВИ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ (обзор иностранной литературы)



**ДОБРОВОЛЬСКИЙ Л.А.,
БЕЛАШОВА И.Г.,
РАДВАНСКАЯ Е.С.**

Институт медицины труда
АМН Украины,
г. Киев,
Национальный медицинский
университет
им. А.А. Богомольца,
г. Киев

**МАЛІ КОНЦЕНТРАЦІЇ СВИНЦЮ
ТА РОЗУМОВИЙ РОЗВИТОК
ДІТЕЙ: ДЖЕРЕЛА СВИНЦЮ,
РІВНІ У КРОВІ, ЕПІДЕМІОЛОГІЯ,
МЕХАНІЗМИ ДІЇ
(огляд іноземної літератури)**

**Добровольський Л.А.,
Белашова І.Г.,
Радванська О.С.**

Протягом останніх років у багатьох країнах рівень свинцю у крові дітей суттєво знизився та становить у середньому 3 мкг/дл. Однак у деяких групах дітей цей показник є значно вищим, що тривожить у зв'язку з відомим фактом впливу свинцю на розвиток мозку та розумові здібності у дітей. Розглядаються питання відносно джерел надходження свинцю до дитячого організму, його концентрацій у крові дітей, а також дані поперечних і повздовжніх епідеміологічних досліджень впливу свинцю на пізнавальну функцію та коефіцієнт розумових здібностей (IQ) у дітей. Висвітлюються також вибрані аспекти механізму дії свинцю на молекулярному та генному рівнях.

Основная проблема при оценке опасности со стороны токсичных загрязнителей окружающей среды состоит в том, что источником экспозиции могут служить различные среды, например воздух, почва, вода. Свинец, который относится к группе тяжелых металлов, уже в очень малых концентрациях оказывает вредное воздействие на умственное и физическое развитие детей. Это обстоятельство является особенно тревожным, т.к. последствия ранней задержки или недостатка умственного развития у детей могут неблагоприятным образом проявляться на протяжении всей жизни [1].

Многие авторы считают, что главными источниками свинцовой экспозиции детей являются продукты питания, содержащие свинец, краски в старых домах, почва и пыль, загрязненные свинцовыми красками и этилированным бензином, а также бывшие и эксплуатируемые рудники и промышленные предприятия [2, 3].

Следует отметить, что благодаря изъятию свинцовых материалов из водопроводных систем и распространению использования неэтилированного бензина количество свинца, попадающее в детский организм с воздухом и водой, в последние годы уменьшилось. При этом почва и пыль продолжают оставаться главным источником свинцовой экспозиции детей. Источником почти 50% всего свинца, поступающего в организм детей раннего возраста, является домашняя пыль на полу помещений [4].

Воздействие свинца более опасно для здоровья детей, чем взрослых по причине трех важных поведенческих и других особенностей детей. Во-первых, свинец может попадать в организм детей раннего возраста через рот из-за нор-

мального рефлекса брать в рот различные предметы [5]. Во-вторых, у детей абсорбция веществ из желудочно-кишечного тракта происходит быстрее, чем у взрослых [6]. В-третьих, развивающаяся центральная нервная система является более уязвимой при токсическом действии свинца, чем мозг взрослых [7].

Внешние источники поступления свинца в организм детей. Датские авторы считают, что одним из основных источников поступления свинца в организм детей являются автомагистрали с интенсивным движением. Они проанализировали накопленные свинца в зубах 1291 школьника начальных классов и обнаружили тесную корреляцию между содержанием свинца в дентине зубов и интенсивностью уличного движения по месту жительства детей. У детей с более высоким содержанием свинца в зубном дентине выявлено нарушение психофизиологических функций. Авторы считают, что сегодня даже относительно невысокие уровни свинца превышают те его уровни, которые были зарегистрированы до начала интенсивного загрязнения окружающей среды этим металлом. Считается, что до начала этого периода загрязнения организм был адаптирован к очень малым концентрациям свинца [8].

Исследования, проведенные на Тайване, свидетельствуют о том, что в этой стране главным источником поступления свинца в окружающую среду являются свинцовоплавильные предприятия. Авторы оценивали индивидуальную свинцовую экспозицию детей, используя дентин 940 зубов, полученных от 764 учеников 1-3 классов семи начальных школ. Две из этих

школ были расположены вблизи плавильных заводов, четыре — в столице и одна — в деревне на берегу моря. Учителя отвечали на вопросы анкеты относительно развития учеников, а родители школьников — об истории беременности матери при вынашивании детей, о семье, о перенесенных болезнях. Уровень свинца в дентине в столице (Тайбее) был выше, чем в Бостоне: 4,4 мкг/г по сравнению с 3,3 мкг/г ($p < 0,001$). В школах вблизи плавильных заводов этот показатель составлял 6,3 мкг/г ($p < 0,001$), а в приморской деревне — 5,1 мкг/г. Разброс концентраций перекрывал данные разных школ, что указывало на большое количество разных источников свинца. Уровни умственного развития, измеряемые при помощи теста цветной прогрессивной матрицы Равена, отрицательным образом коррелировали с уровнями свинца в организме у детей, особенно у тех, чьи родители имели более низкое образование.

На свинцовоплавильные предприятия в качестве источника поступления свинца в организм детей, проживающих возле них, указывают также бразильские [10] и мексиканские [11] авторы. Другим серьезным источником поступления свинца в организм детей являются свалки [12].

Исследования, проведенные при помощи автоматической сканирующей электронной микроскопии, позволили установить, что главные источники частичек свинца в домашней пыли — краска, дорожная пыль и садовая почва. Их вклад в суммарную свинцовую экспозицию является функцией размера частичек [12a].

Еще один источник свинца в организме детей — продукты питания, на что указывают немецкие [13] и корейские [14] авторы.

Уровни содержания свинца в крови детей. В последние десятилетия во многих промышленно развитых странах зарегистрировано существенное снижение содержания свинца в крови детей. В США средняя геометрическая концентрация свинца в крови детей снизилась с 15 мкг/дл в конце 1970-х годов до 2,0 мкг/дл в 1999 г. [15]. Следует отметить, что отравление свинцом — по-прежнему распространенное явление среди детей определенных категорий, например среди детей в семьях с низким уровнем дохода, среди городских детей, проживающих вблизи автомагистралей с интенсивным движением, среди беспризорных [16] в шахтных поселках [17], а также в развивающихся странах [18]. С 1971 года Центр по контролю болезней США (СДС) четырежды снижал предельно допустимый уровень свинца в крови детей, и в настоящее время он составляет 10 мкг/дл. Несмотря на общее существенное снижение уровня свинца в крови детей в развитых странах процентная доля детей с его повышенным уровнем остается значительной. Так, в США повышенный уровень свинца в крови выявлен у 4,4% детей в возрасте 1-5 лет [17], причем в одном только штате Луизиана — у 29% детей [19]. В отдельных городах Китая повышенная концентрация свинца зарегистрирована у 29% детей в возрасте 1-5 лет [20], в Иоганнесбурге (ЮАР) — у 78% школьников [21], а в Дакке (Бангладеш) — у 87% детей в возрасте 4-12 лет [22]. В Великобритании программы широкомасштабного мониторинга свинца у детей были завершены к концу 1980-х годов, и сегодня ощущается недостаток новых данных о содержании свинца у детей. Исследования, проведенные в трех регионах страны, указывают на то, что у 0,74-5% детей уровень свинца в крови превышает 10 мкг/дл [23]. Сегодня в этой стране растет озабоченность, связанная с тем, что значительная часть детей до 5 лет подвергается риску воздействия свинца [24]. Для оценки риска, связанного с повышенным уровнем

свинца в крови, предлагается использовать географические информационные системы [24a].

Эпидемиологические исследования. В обзоре, представленном К. Коппер и соавторами из Лейчестерского университета, обсуждаются поперечные и продольные эпидемиологические исследования воздействия свинца на детей [15], в которых делаются попытки количественной оценки такого воздействия. Главным недостатком поперечных исследований является то, что измерение концентрации свинца в крови производится в одной временной точке. Так как время полувыведения свинца из крови составляет примерно 35 дней, что также равно периоду полужизни эритроцитов, то поперечные исследования могут служить показателем лишь недавней экспозиции. Это обстоятельство особенно важно при воздействии свинца, так как максимум уровня свинца в крови наблюдается у детей в возрасте 2-х лет. Во многих странах уделяется должное внимание связи между концентрациями свинца в крови и познавательной способностью детей. Так, хорошо известны 8 недавно проведенных поперечных исследований по этому вопросу: исследование здоровья и питания в США [25] и семь направленных исследований в шести странах — Хорватии, Дании, Саудовской Аравии, Мексике, Пакистане и Тайване [26-31]. Во всех исследованиях обследовались дети в возрасте от 6 до 16 лет. Исследования отличались по объему выборок (80-4853 детей) и количеству рассмотренных мешающих факторов. Средние концентрации свинца в крови составляли 2,94-9,73 мкг/дл. К сожалению, в широкомасштабном исследовании в США (4853 детей) отсутствовали данные по двум мешающим факторам — внутренней среде в жилище и коэффициенту умственного развития матерей. В перечисленных исследованиях были получены противоречивые данные корреляции между уровнями свинца в крови и познавательными функциями детей. Считается, что они содействовали обсуждению влияния слабой экспозиции свинца на познавательные способности детей [15].

LOW LEAD CONCENTRATIONS AND MENTAL DEVELOPMENT OF CHILDREN: LEAD SOURCES, BLOOD LEVELS, EPIDEMIOLOGY, AND MECHANISMS OF ACTION
(review of foreign literature)

Dobrovolsky L.A., Belashova I.G., Radvanska E.S.

Over last years lead levels in children's blood in many countries decreased significantly and reached $3\mu\text{g}/\text{dl}$. However, in some groups of

children lead levels in blood are much higher causing concern due to the known fact of lead effect on children's mental development. The problems of lead intake by children, its concentrations in their blood as well as the data of cross-sectional and longitudinal epidemiological studies of lead effect on the cognitive function and the IQ in children are considered. Also, selected aspects of molecular and gene mechanisms of lead exposure are highlighted.

Доказательства снижения умственных и познавательных способностей у детей, экспонированных к свинцу, появились, главным образом, после проведения прогнозирующих эпидемиологических исследований в Бостоне, Цинцинатти и Кливленде (США), Порте Пири и Сиднее (Австралия), Югославии [32]. При этом учитывались мешающие факторы: в частности, особое внимание уделялось социально-экономическому статусу (СЭС), а также домашним условиям и генетическим факторам. СЭС включал показатель, производный от данных относительно уровня дохода и образования родителей, статуса их работы, профессии и владения жильем. Внутренняя среда дома оценивалась с использованием качественных и количественных показателей, которые отражали качество и количество эмоционального и познавательного стимулирования в домашних условиях. Суммарный показатель рассчитывался из данных по целому ряду параметров, каждый из которых учитывался как присутствующий (1) или отсутствующий (0), например: ответственность родителей, отношение к ребенку, организация домашних условий, обеспечение предметами для игры, различные виды стимулирования эмоций и познания [15]. Ниже кратко рассмотрены наиболее показательные из упомянутых продольных прогнозирующих эпидемиологических исследований.

Югославское прогнозирующее исследование было начато в 1985 году и длилось 14 лет. В двух городах были отобраны 1502 беременные женщины с разной степенью свинцовой экспозиции. В одном из городов находился свинцовоплавильный завод. Другой (контрольный) город располагался

на расстоянии 25 км южнее первого. Концентрации свинца в крови матерей измеряли в середине периода беременности и во время родов, а свинец в крови детей — каждые шесть месяцев. Отчет об исследовании включал данные о 390 детях, умственное развитие которых было обследовано хотя бы один раз в трех-, четырех-, пяти- или семилетнем возрасте. Использовались три стандартных и определенных для каждого возраста теста познавательных функций [33]. Постнатальный период делился на ранний (0-2 года) и поздний (2-7 лет) возраст. Средний пренатальный уровень свинца в крови был выше 10 мкг/дл (интервал данных о детях обоих городов: 3-30 мкг/дл), а средний постнатальный (2-7 лет) уровень — 17,4 мкг/дл (интервал: 6,6-4,9 мкг/дл). Показатели как пренатальной ($p=0,001$), так и постнатальной ($p<0,05$) экспозиции независимо и существенно негативно коррелировали с коэффициентом умственного развития (IQ) детей. 50%-ное повышение уровня свинца в пренатальной крови коррелировало со снижением коэффициента умственного развития на 1,07 пункта [95% доверительный интервал (ДИ)=0,6-1,53], тогда как 50%-ное повышение концентрации свинца в крови в постнатальном периоде относительно пренатального уровня коррелировало со снижением коэффициента умственного развития на 2,82 пункта (95% ДИ=0,52-4,91) [32].

В мексиканском исследовании, охватывающем 436 детей, умственное развитие изучали, используя шкалу Мак Карти, которая оценивает общий показатель познавательной способности и включает двигательную функцию. Для этого каждые шесть месяцев собирали полные данные о 112 де-

тях в возрасте 3-5 лет. Средние постнатальные уровни свинца в крови рассчитывались для трех периодов времени: 6-18 месяцев, 24-36 месяцев и 42-54 месяца. На протяжении всего периода исследования средняя геометрическая величина концентрации свинца в крови составляла 10 мкг/дл. В регрессионную модель были включены коэффициент умственного развития матери, пол ребенка, 5-минутный тест на умение считать (по Ангару), вес тела, особенности условий рождения, образовательный уровень матери, социально-экономический статус семьи. При этом следует отметить, что состояние и факторы внутренней среды жилища все же не учитывались. Центральной находкой мексиканского исследования было то обстоятельство, что логарифмически трансформированные пренатальные уровни свинца в крови не коррелировали с показателями умственного развития детей. В то время как постнатальные уровни свинца в крови тесно коррелировали с этими показателями, степень корреляции между свинцом в крови и общим показателем познавательной способности по Мак Карти повышалась до четырехлетнего возраста, после чего становилась менее выраженной и снижалась до нуля. Это исследование является единственным, в котором проанализировано влияние факторов времени на степень корреляции между уровнем свинца в крови и умственным развитием детей [34].

В г. Порт Пири, промышленном центре выплавки свинца в Австралии, были обследованы родившиеся в этом городе 375 детей в возрасте 11-13 лет [35]. Более раннее эпидемиологическое исследование этой когорты показало, что концен-

трация свинца в крови отрицательным образом коррелирует с умственными способностями. При этом девочки в возрасте 2, 4 и 7 лет были более чувствительны к свинцовой экспозиции [36]. Средняя геометрическая величина показателя уровня свинца в крови в этой когорте увеличилась с 8 мкг/дл при рождении до 21,2 мкг/дл к 11-13 годам. В исследовании изучали характер корреляции между уровнем свинца в крови, ключевыми социально-демографическими факторами, коэффициентом умственного развития (IQ, измеряемым по шкале умственного развития Векслера для детей 11-13 лет), домашними условиями и социально-экономическим статусом (оцениваемым по шкале Даниеля престижности профессий в Австралии). Когорта была разделена на 3 группы на основе средних показателей концентрации свинца в крови на протяжении жизни: в первой группе этот показатель составлял менее 12 мкг/дл, во второй — 12-17 мкг/дл, в третьей — более 17 мкг/дл. Влияние свинца на IQ было более выраженным у детей с низким социально-экономическим статусом, однако после учета других факторов оно было статистически недостоверным. Откорректированный коэффициент регрессии показал, что при каждом повышении среднего уровня свинца в крови на протяжении жизни в 2,7 раза мальчики теряли 2,6 пунктов (95% ДИ: от 2,9 до -8,0), а девочки — 7,4 пунктов IQ (95% ДИ: от -1,7 до -13,1) [37]. Американские авторы оценили 79 проживающих в городе Атланте пар "мать-ребенок" с низким социально-экономическим статусом. Свинец в крови матерей измеряли на 6-м месяце беременности и перед

родами и сравнивали с показателями памяти детей на 7-м месяце жизни по тесту Фагана (предпочтение при созерцании предметов). Средний уровень свинца в крови матери составлял $0,72 \pm 0,86$ мкг/дл. Показатели теста Фагана классифицировали как низкую, среднюю или высокую степень риска задержки дальнейшего умственного развития. Была выявлена значительная отрицательная корреляция между показателями уровня свинца в крови матери и результатами теста Фагана. Однако из-за малой численности обследованной когорты авторы с осторожностью трактуют полученные данные [38].

Недавно проведенное исследование в Рочестере (США) охватило когорту 240 детей, родившихся в 1994-1995 годах, у которых концентрация свинца в крови измерялась на 6-м, 12-м, 18-м, 24-м, 36-м, 48-м и 60-м месяцах жизни, а коэффициент IQ определялся на третьем и пятом году жизни. При этом использовалась шкала умственного развития Стэнфорда-Бинэ. Корреляция между уровнями свинца в крови и IQ оценивалась по нескольким моделям. Была обнаружена тесная негативная корреляция ($p=0,004$): IQ снижался на 0,46 пункта на каждый микрограмм/децилитр повышения концентрации свинца в крови в возрастном диапазоне 3-5 лет. В подгруппе, где максимальное содержание свинца было ниже 10 мкг/дл на протяжении более 5 лет, падение IQ составляло 0,74 пункта на каждый микрограмм свинца на децилитр крови. Авторы считают, что существует непрямая зависимость между величиной IQ и концентрацией свинца в крови детей, которая становится особенно тесной при снижении концентрации свинца. Это ставит под сомнение существующий предельно допустимый уровень свинца в крови детей, который составляет 10 мкг/дл [39]. Эпидемиологическим аспектам влияния свинца в окружающей среде на умственное развитие детей посвятили свои работы и другие авторы [40, 41]. Много внимания уделяется вопросам профилактики упомянутых выше нарушений [42, 43]. Выдвигается необходимость глобального подхода к проблеме про-

филактики интоксикации детей свинцом [44].

В связи с тем, что влияние свинца на умственные способности детей наблюдается при его хроническом воздействии, когда концентрация свинца в крови детей не превышает 10 мкг/дл, большинство авторов настаивает на снижении рекомендованного прежде допустимого уровня, ссылаясь на результаты многих эпидемиологических исследований [45-49].

Некоторые аспекты механизма действия свинца. В зарубежной литературе затрагиваются молекулярные и генные аспекты механизма действия низких концентраций свинца на развивающийся мозг детей [50]. Некоторые ферменты мозга используются в качестве маркеров нейротоксичности [51]. В эксперименте на животных при моделировании нейротоксичности, вызванной свинцом, показан реабилитирующий эффект положительных факторов окружающей среды [51]. Крысы, экспонированные к низким уровням свинца на этапе раннего развития, т.е. в первые три недели жизни, показали длительный дефицит способности ориентироваться в пространстве. Однако положительные факторы окружающей среды в дальнейшем позволили им преодолеть этот дефицит. Восстановление функций ориентирования в пространстве сопровождалось индукцией гена контролирующего фактора роста нервных окончаний и экспрессией гена рецептора, контролирующего дефицит глутамата в гиппокампе [52]. Генетическая предрасположенность может влиять на тяжесть нейротоксичности, вызванной свинцом. Считается, что в нейротоксичности играют роль три гена: ген ALAD, кодирующий дегидратазу дельта-аминолевулиновой кислоты, ген витамина D рецептора (VDR) и ген гематоматоза, кодирующий дефектный протеин, известный как HFR. Имеется две формы протеина ALAD — ALAD-1, ALAD-2. Свинец имеет более высокое сродство к ALAD-2. Предварительные данные свидетельствуют, что подростки с фенотипом ALAD-1 являются более устойчивыми в аспекте воздействия свинца на их по-

ведение и внимание, чем лица с ALAD-2. Имеется, по крайней мере, две аллели (в и В) и три варианта генотипа VDR. Среди взрослых, профессионально экспонируемых к свинцу, лица с аллелью "в" имеют более высокий уровень свинца в крови и костях. Известно, то мутировавший протеин HFE вызывает гемохроматоз, при котором во внутренних органах депонируется большое количество железа. Поскольку свинец может принимать участие в тех процессах, в которых задействовано железо, предполагается, что полиморфизм HFE может влиять на всасывание свинца. Вероятно, что будущие эпидемиологические исследования будут предусматривать анализ статуса ALAD и, возможно, других биомаркеров [52].

Ни одно отдельное эпидемиологическое исследование не может рассматриваться единственно верным источником убедительных выводов. Доказательства любой причинной связи становятся значимыми лишь тогда, когда несколько исследований, использующих одинаковую, а еще предпочтительнее — разные методологии и в различных популяциях, выявляют одинаковые закономерности. В системе "низкий уровень свинца-IQ" доказательство влияния свинца является убедительным благодаря методологически корректному исследованию Кенфилда и соавт. [39], которое показало, что соответствующие эффекты проявляются уже на пиковых (ниже 10 мкг/дл) уровнях свинца в крови.

С расширением диапазона исследований растет и число доказательств существования преходящей связи между влиянием свинца и умственным развитием детей. Тот факт, что возраст 4-5 лет является критическим периодом для проявления свидетельств ранней (постнатальной) свинцовой экспозиции [34], позволяет объяснить широкую изменчивость в эффектах, наблюдаемую в поперечных исследованиях у детей старше 6 лет. Факт существования критического периода был подтвержден исследованиями Рогана и соавт. [54], которые показали безрезультатность хелатотерапии у детей 4-6 лет, имевших свинцовую интоксикацию.

До настоящего времени в науке отсутствует разработанная теория, позволяющая объяснить механизмы нейротоксичности свинца и его влияния на познавательные способности. Способность свинца замещать кальций является фактором, лежащим в основе многих токсичных эффектов, включая апоптоз, передачу нервных импульсов, вторичные мессенджеры, эндотелиальные клетки сосудов головного мозга, а также клетки глии. Интерес представляет также разнообразие механизмов влияния свинца на ЦНС [7, 55]. Свинец в очень малых дозах активирует кальмодулин, кальцинейрин и протеинкиназу С [53, 56]. Глутаматные рецепторы, вероятно, вовлечены в посредничество в процессах обучения и памяти. Изменения в рецепторах глутамата N-метил-D-аспартата наблюдались у животных с нарушением познавательной активности, вызванной экспозицией к свинцу [57]. Снижение экспрессии гена нейротоксического фактора в гиппокампе при действии свинца можно устранить, выращивая крыс в условиях влияния благоприятных факторов окружающей среды [51].

Что касается отношения "доза-ответ", то тест IQ не является надежным инструментом определения неврологического статуса, а уровень свинца в крови — лишь грубый показатель свинцовой нейротоксичности. Необходимо отметить, что в исследованиях, проведенных во многих странах, была-таки выявлена отрицательная корреляция между уровнем свинца и умственным развитием детей. Разработаны зрительно-моторные тесты и тесты на внимание для оценки более ограниченных, чем в рамках IQ-тестирования областей познавательной способности. Было обнаружено более стойкое снижение этих показателей и в поперечных эпидемиологических [28, 58, 59] и прогнозирующих исследованиях [60-62].

За последние 40 лет уровни содержания свинца в крови существенно снизились. В 1970-х годах концентрация свинца в крови у детей на уровне 40 мкг/дл не была необычным явлением, а сегодня во многих

странах она находится в пределах 2-4 мкг/дл. Многие зарубежные авторы подчеркивают, что несмотря на такое снижение этого показателя в отдельных странах характерный для современного мира в целом уровень свинца в крови у детей представляет глобальный риск для здоровья, т.к. до наступления эры промышленного развития содержание свинца в крови человека было в 100-1000 раз меньше, чем сегодня. Ввиду того, что недавно полученные свидетельства демонстрируют существование обратной связи между уровнем свинца в крови и познавательными функциями у детей, экспонированных к низким концентрациям свинца, вряд ли можно говорить о безопасной допустимой грани при существующих уровнях экспозиции. В связи с этим целенаправленное снижение экспозиции детей должно оставаться по-прежнему приоритетным.

Поскольку дозозависимость ответной реакции в системе "свинец-IQ" на популяционном уровне незначительна, усилия необходимо направить на изучение более выраженного комбинированного эффекта факторов социально-экономического статуса и качества домашних условий [15]. Вместо "погони за всегда отстающим порогом" безопасного воздействия свинца предлагается сосредоточить внимание и средства "на более сложных несчастьях, которые связаны с продолжающейся экспозицией свинца в небольших сегментах населения" [64]. Вклад текущей экспозиции свинца в ослабление познавательной функции составляет 1-4%, тогда как на социально-экономические и домашне-семейные факторы приходится более 40% [65]. Необходимо также помнить, что при хронической интоксикации свинцом, кроме влияния на центральную нервную систему, поражаются почки и периферические нервы [66].

ЛИТЕРАТУРА

1. De Rosa C.T., Choundhury H., Peirano W.B. An integrated exposure/pharmacokinetic based approach to the assessment of complex exposures. Lead: a case study // Toxicol. Ind. Health. — 1991. — V. 7, № 4. — P. 231-248.

2. Mielke H.W., Reagan P.L. Soil is an important pathway of human lead exposure // *Environ. Health Perspect.* — 1998. — V. 106 (Suppl. 1). — P. 217-229.
3. Mielke H.W. Research ethics in pediatric environmental health: lessons from lead // *Neurotoxicol. Teratol.* — 2002. — V. 24. — P. 467-469.
4. IEH. Recent blood lead surveys // Report R29. Leicester, UK: MRC Institute for Environmental Health, 1998. — 29 p.
5. Lanphear B.P., Hornung R., Howard C.R. Environmental lead exposure during early childhood // *J. Pediatr.* — 2002. — V. 140. — P. 40-47.
6. Ziegler E.E., Edwards B.B., Jensen R.L. Absorption and retention of lead by infants // *Pediatr. Res.* — 1978. — V. 12. — P. 29-34.
7. Lidsky T.L., Schneider J.S. Lead neurotoxicity in children basic mechanisms and clinical correlates // *Brain.* — 2003. — V. 126. — P. 5-19.
8. Grandjean P., Lyngbue T., Hansen O.N. Lessons from a Danish study on neuropsychological impairment related to lead exposure // *Environ. Health Perspect.* — 1991. — V. 94. — P. 111-115.
9. Rabinowitz M.B., Wang J.D., Soong W.-T. Dentine lead and child intelligence in Taiwan // *Arch. Environ. Health.* — 1991. — V. 46, № 6. — P. 351-360.
10. Carvalho F.M. Blood lead level in children and environmental legacy of lead foundry in Brazil // *Rev. Panam Salud Publica.* — 2003. — V. 13, № 1. — P. 19-23.
11. Albalak R. Blood lead level and risk factors for lead poisoning among children in a Mexican smelting community // *Arch. Environ. Health.* — 2003. — V. 58, № 3. — P. 172-183.
12. Sanchez-Nazario E.E. The association of lead contaminated house dust and blood lead levels of children living on a former landfill in Puerto Rico // *P.R. Health Sci. J.* — 2003. — V. 22, № 2. — P. 153-159.
- 12-a. Hunt A., Johnson D.L., Watt J.M., Thornton I. Characterizing the sources of particular lead in house dust by automated scanning electron microscopy // *Environ. Sci. Technol.* — 1992. — V. 26, № 8. — P. 1513-1523.
13. Dietary intake of lead by children and adults from Ger-
- many measured by the duplicated method // *Int. J. Hyg. Environ. Health.* — 2003. — V. 206, № 6. — P. 493-503.
14. Moon L.S. Lead and cadmium levels in daily floods, blood and urine in children and their mothers in Korea // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* — 2003. — V. 76, № 4. — P. 282-288.
15. Koller K., Brown T., Spurgeon A., Levy L. Recent developments in low-level lead exposure and intellectual impairment in children // *Environ. Health Perspect.* — 2004. — V. 112, № 9. — P. 987-994.
16. Roberts J.R., Reigart J.R., Ebeling M., Hulseley T.C. Time required for blood lead levels to decline in nonchelated children // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* — 2001. — V. 39. — P. 153-160.
17. Lynch R.A., Mancoe L.H., Skaggs V.J., Kegler M.C. The relationship between residential lead exposures and elevated blood level in a rural mining community // *Int. J. Hyg. Environ. Health.* — 1990. — V. 63. — P. 9-15.
18. Fewtrell L.J., Pruss-Ustun A., Landrygan P. Estimating the global burden of diseases of mild mental retardation and cardiovascular diseases from environmental lead exposure // *Environ. Res.* — 2004. — V. 94. — P. 120-123.
19. Rabito F.A., Shorter C., White L.E. Lead levels among children who live in public housing // *J. Epidemiology.* — 2003. — V. 14. — P. 263-268.
20. Gao W., Kaufman R.B., Jones R.L. Blood lead levels among children aged 1 to 5 years in Wuxi City, China // *Environ. Res.* — 2000. — V. 87, № 1. — P. 1-18.
21. Mathee A., von Schirnding Y.E.R., Levin J. A survey of blood lead levels among young Johannesburg school children // *Environ. Res.* — 2002. — V. 90, № 3. — P. 181-184.
22. Kaiser R., Henderson A.K., Daley W.R. Blood lead levels of primary school children in Dakka, Bangladesh // *Environ. Health Perspect.* — 2001. — V. 109, № 5. — P. 563-566.
23. Levendon G., Kinra S., Cronin T. Should children with developmental and behavioral problems be routinely screened for lead? // *Arch. Dis. Child.* — 2001. — V. 85. — P. 280-288.
24. Grigg J. Environmental toxins: their impact on children's health // *Arch. Dis. Child.* — 2004. — V. 89. — P. 244-250.
- 24a. Roberts J.R. Using geographic information systems to assess risk for elevated blood lead levels in children // *Public Health Rep.* — 2003. — V. 145, № 3. — P. 267-280.
25. Lanphear B.R., Dietrich K.N., Ho M. Environmental lead exposure during early childhood // *Pediatr.* — 1999. — V. 50, № 2. — P. 110-114.
26. Prpic-Majic D., Bobic J., Simic D. Lead absorption and psychological function in Zagreb (Croatia) school children // *Neurotoxicol. Teratol.* — 2000. — V. 22. — P. 347-356.
27. Nielsen U., Kamp J.J., Grandjean P., White R.F. Environmental lead exposure and neurodevelopmental outcome in Danish preschool children // *Neurotoxicology.* — 2000. — V. 21. — P. 896-897.
28. Al-Saleh I., Nester M., Devol E. Relationships between blood lead concentrations, intelligence and academic achievement of Saudi Arabian schoolgirls // *Int. J. Hyg. Environ.* — 2001. — V. 204. — P. 165-174.
29. Garcia-Vargas G.G., Rubio-Andrade M., Casillas E. Cognitive effects in lead exposed children from urban areas in the region Lagunera, Mexico [abstract] // *Toxicologist.* — 2002. — V. 66. — P. 128.
30. Rachman A., Maqbool E., Zubari H.S. Lead-associated deficits in stature, mental ability and behaviour in children in Karachi // *Ann. Trop. Paediatr.* — 2002. — V. 22. — P. 301-313.
31. Wang C.L., Chuang H.Y., Ho C.K. Relationship between blood lead concentrations and learning achievement among primary school children in Taiwan // *Environ. Res.* — 2002. — V. 89. — P. 12-18.
32. Factor-Litvak P., Wasserman G., Kline J.K., Graziano J. The Yugoslavia Prospective Study of environmental lead exposure // *Environ. Health Perspect.* — 1999. — V. 107. — P. 9-15.
33. Wasserman G.A., Liu X., Popovac D., Factor-Litvak P. The Yugoslavian Prospective Lead Study: contributions of prenatal and postnatal lead exposure to early intelligence // *Neurotoxicol. Teratol.* — 2000. — V. 22. — P. 811-818.
34. Schnaas L., Rothenbers S.J., Perroni E. Temporal pattern in the effect of postnatal blood level on intellectual development of young children // *Ne-*

urotoxicol. Teratol. — 2000. — V. 22. — P. 805-810.

35. Tong S., McMichael A.J., Baghurst P.A. Interaction between environmental lead exposure and sociodemographic factors on cognitive development // Arch. Environ. Health. — 2000. — V. 55. — P. 330-335.

36. Baghurst P.A., McMichael A.J., Wigg N.P. Environmental exposure to lead and children's intelligence at the age of seven years? // Arch. Environ. Health. — 2001. — V. 56, № 1. — P. 28-33.

37. Tong S., Baghurst P.A., Sawyer M.G., Burns J. Declining blood levels and changes in cognitive function during childhood: the Port Pirie cohort study // JAMA. — 1998. — V. 280. — P. 1915-1919.

38. Emory E., Ansari Z., Patillo R. Maternal blood lead effects on infant intelligence at age 7 months // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2003. — V. 188. — P. S26-S32.

39. Canfield R.L., Henderson C.R.J., Cory-Slechta D.A. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 µg per deciliter // N. Eng. J. Med. — 2003. — V. 348. — P. 1517-1526.

40. Stone B.M. Can the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES) data help resolve the controversy over low blood lead levels and neuropsychological development in children? // Arch. Clin. Neuropsychol. — 2003. — V. 18, № 3. — P. 219-244.

41. Wilken M. A survey of compliance: Medicaid's mandated blood lead screenings for children aged 12-18 months in Nebraska // BMC Public Health. — 2004. — V. 4, № 1. — P. 4.

42. Jarosinska D. Preventing lead poisoning in children: can the US experience inform other countries? // Cent. Eur. J. Public Health. — 2003. — V. 11, № 4. — P. 192-197.

43. Ryan J.A. Reducing children's risk from lead in soil // Environ. Sci. Technol. — 2004. — V. 18, № 1. — P. 18A-24A.

44. Meyer P.A., Mc Geehin, Falk H. A global approach to childhood lead poisoning prevention // Int. J. Hyg. Environ. Health. — 2003. — V. 206, № 4-5. — P. 363-369.

45. Brown M.J. Health effects of blood lead levels lower than 10 mg/dl in children // Am. J. Public Health. — 2004. — V. 94, № 1. — P. 8-9.

46. Needleman H.L. What level of lead in blood is toxic to a child? // Am. J. Public Health. — 2004. — V. 94, № 1. — P. 5-7.

47. Hivert G. Is compliance to current lead regulations safe enough for infants and toddlers // Rev. Epidemiol. Sante Publique. — 2002. — V. 50, № 3. — P. 297-305.

48. Colombo C. Are 10 not enough anymore // Epidemiol. Prev. — 2003. — V. 27, № 4. — P. 199-200.

49. Soldin O.P. Blood lead concentrations in children: new ranges // Clin. Chim. Acta. — 2003. — V. 327, № 1-2. — P. 109-113.

50. Marchetti C. Molecular targets of lead in brain neurotoxicity // Neurotox. Res. — 2003. — V. 5, № 3. — P. 221-236.

50-a. Antonio M.T. Study of activity of several brain enzymes like markers of the neurotoxicity induced by perinatal exposure to lead and/or cadmium // Toxicol. Lett. — 2003. — V. 143, № 3. — P. 331-340.

51. Schneider J.S., Lee M.H., Anderson D.W. Enriched environment during development is protective against lead-induced neurotoxicity // Brain Res. — 2001. — V. 896. — P. 48-55.

52. Guilarte T.R., Toscano C.D., McGlothlan J.L., Weaver S.A. Environmental enrichment reverses cognitive and molecular deficits induced by developmental lead exposure // Ann. Neurol. — 2003. — V. 53. — P. 50-56.

53. Kern M., Audsirk G. Stimulatory and inhibitory effects of inorganic lead on calcineurin // Toxicology. — 2000. — V. 150. — P. 171-178.

54. Rogan W.J., Dietrich K.N., Ware J.H. The effect of chelation therapy with succimer on neuropsychological development in children exposed to lead // Neurotoxicol. Teratol. — 2000. — V. 22. — P. 805-810.

55. De Gennaro L.D. Lead and the developing nervous system // Growth Der Aging. — 2002. — V. 66. — P. 43-50.

56. Deng W., Poretz R.D. Protein kinase C activation is required for the lead induced inhibition of proliferation and differentiation of cultured oligodendro progenitor cells // Brain Res. — 2002. — V. 929. — P. 87-95.

57. Lan W.K., Yeung C.W., Lui P.W. Different trends in modulation of NMDAR1 and NMDAR2 gene expression in cultured cortical and hippocampal neurons af-

ter lead exposure // Brain Res. — 2002. — V. 932. — P. 10-24.

58. Calderon J., Navarro M.E., Jimenes-Capdeville N.I. Exposure to arsenic and lead and neuropsychological development in Mexican children // Environ. Res. — 2001. — V. 85. — P. 69-76.

59. Walkowiak J., Altmann L., Kramer U. Cognitive and sensorimotor functions in 6-year-old children in relation to lead and mercury levels: adjustment for intelligence and contrast sensitivity in computerizing testing // Neurotoxicol. Teratol. — 1998. — V. 20. — P. 511-521.

60. Dietrich K.N., Berger O.G., Succop P.A. Lead exposure and motor development status of urban six-year-old children in the Cincinnati Prospective Study // Pediatrics. — 1993. — V. 91. — P. 301-307.

61. Tong S., Baghurst P., McMichael A. Lifetime exposure to environmental lead and children's intelligence at 11-13 years: the Port Pirie cohort study // Br. Med. J. — 1996. — V. 312. — P. 1569-1575.

62. Wasserman G.A., Liu X., Lolocho N.J. Lead exposure and intelligence in 7-year-old children // Environ. Health Perspect. — 1997. — V. 105. — P. 956-962.

63. Owen B.D., Flegal A.R. Blood lead concentrations in marine mammals estimates of 102 to 103-fold increase in human blood lead concentrations // Environ. Res. — 1998. — V. 78, № 2. — P. 134-139.

64. Gee A., McKay C. Childhood blood lead and cognition // J. Toxicol. Clin. Toxicol. — 2002. — V. 40. — P. 519-520.

65. Weiss B. Vulnerability of children and the developing brain to neurotoxic hazards // Environ. Health Perspect. — 2000. — V. 108 (Suppl. 3). — P. 375-380.

66. WHO. Inorganic lead. International Program on Chemical Safety, Environment Health Criteria № 165. Geneva. World Health Organization. 1995.