

УДК 614.7:[546.16+546.62]

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СОВМЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ АЛЮМИНИЯ И ФТОРА НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© 2018 г. ¹М. В. Минтель, ¹⁻³М. А. Землянова, ⁴И. Г. Жданова-Заплесвичко

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь; ²ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», г. Пермь; ³ФГБОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», г. Пермь; ⁴Управление Роспотребнадзора по Иркутской области, г. Иркутск

В данном обзоре рассмотрены некоторые аспекты, касающиеся совместного действия алюминия и фтора на организм человека. Фтор и алюминий являются широко распространенными в природе высокореактивными элементами, по токсичности для человека относящимися ко 2 и 3 классу опасности соответственно. Оба элемента активно используются человеком в самых разнообразных областях хозяйственной деятельности. В настоящее время проведено достаточно много исследований влияния алюминия и фтора на организм человека. Однако в исследованиях не всегда учитывается совместное действие данных элементов, поэтому обнаруженные эффекты могли ошибочно присваиваться одному из них. Часто совместное действие алюминия и фтора на организм носит синергичный характер. Антагонизм между фтором и алюминием имеет существенное значение в токсикокинетике и распределении веществ в организме. При этом взаимовлияние элементов не является однозначным и зависит от многих факторов. Один из механизмов совместного действия алюминия и фтора может быть обусловлен формированием фторалюминиевых соединений, которые функционируют в организме аналогично фосфатным группам. Сложность и неоднозначность совместного влияния алюминия и фтора на организм человека, а также взаимодействия обоих элементов обуславливают необходимость дальнейшего изучения данного вопроса.

Ключевые слова: алюминий, фтор, совместное действие, токсические эффекты

SOME ASPECTS OF SYNERGISTIC ACTION OF ALUMINUM AND FLUORINE ON HUMAN BODY (LITERATURE REVIEW)

¹M. V. Mintel, ¹⁻³M. A. Zemlyanova, ⁴I. G. Zhdanova-Zaplesvichko¹Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm;²Perm State University, Perm; ³Perm National Research Polytechnic University, Perm;⁴Administration of Rospotrebnadzor in Irkutsk region, Irkutsk, Russia

This review reflects some aspects related to synergistic effect of aluminum and fluorine on a human body. The fluorine and aluminum - highly-reactive elements are widely used in nature and belong to the 2nd and 3^d class of hazard. Both elements are actively used by people in different spheres of economic activity. At present, a lot of researches have been devoted to the influence of aluminum and fluorine on a human body. However, often the studies did not take into account the synergetic effect of these elements, so the detected effects could be mistakenly assigned to one of them. Often, such a joint impact of aluminum and fluoride on the organism has a synergistic character. The antagonism between fluorine and aluminum is essential in the toxicokinetics and the substances' distribution in the organism. Whereby, the mutual influence of the elements is not definite and depends on many factors. One of the mechanisms of synergetic action of aluminum and fluorine can be caused by the formation of fluorine-aluminum compounds that function in the body in a manner similar to phosphate groups. The complexity and ambiguity of the joint effect of aluminum and fluorine on a human body, as well as the interaction of both elements, necessitate further study of this issue.

Key words: aluminum, fluorine, synergetic effect, toxic effect

Библиографическая ссылка:

Минтель М. В., Землянова М. А., Жданова-Заплесвичко И. Г. Некоторые аспекты совместного действия алюминия и фтора на организм человека (обзор литературы) // Экология человека. 2018. № 9. С. 12–18.

Mintel M. V., Zemlyanova M. A., Zhdanova-Zaplesvichko I. G. Some Aspects of Synergistic Action of Aluminum and Fluorine on Human Body (Literature Review). *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2018, 9, pp. 12-18.

Многообразие химических веществ, используемых человеком в процессе жизнедеятельности, предопределяет неизбежность их совместного действия на организм человека, которое может быть совершенно иным, чем изолированное действие каждого вещества. Поэтому исследование взаимодействия организма человека с факторами среды обитания при их совместном (комбинированном, комплексном) воздействии является одной из актуальных и малоизученных проблем экологии человека и профилактической медицины [9].

В этом аспекте фтор и алюминий остаются достаточно востребованной темой для изучения в связи с тем, что многие исследования не учитывали их совместного действия. Поэтому обнаруженные эффекты могли связывать с действием одного из этих элементов. Описываемые в литературе мишени воздействия и токсические эффекты этих веществ в организме часто имеют схожий характер. Оба элемента оказывают влияние на иммунную систему [10, 28, 45], костную ткань [12, 17, 21], нервную систему [18, 37, 40]. Большинство из патологических эффектов,

вызываемых фтором, впервые были обнаружены у рабочих алюминиевого производства [44].

Фтор и алюминий являются реакционно-активными и одними из самых распространенных в природе химических элементов. Оба элемента широко используются человеком в самых разнообразных областях хозяйственной деятельности. Соединения этих веществ присутствуют в воде, почве, пищевых продуктах, напитках, в фармакологических препаратах и средствах гигиены. Суточная потребность алюминия составляет для взрослого человека 35–49 мг [7]. Однако действие этого элемента на организм до сих пор до конца не изучено, поэтому данный показатель не является однозначным. Фтор является жизненно необходимым элементом для человека, но польза фтора отделяется от его вредного воздействия очень небольшой границей, поскольку его токсическая доза лишь незначительно больше эффективной физиологической [1].

Несмотря на распространенность и активное использование, фтор и алюминий относятся к токсическим элементам 2 и 3 классов опасности соответственно [4].

Источники поступления в организм. Токсикокинетика и распределение в организме

Основными источниками поступления алюминия и фтора в организм человека являются питьевая вода и продукты питания. В питьевую воду данные вещества попадают как из естественных природных источников, так и в результате искусственной добавки этих микроэлементов. В регионах, где наблюдается дефицит фтора в водоисточниках, его добавляют в питьевую воду с целью профилактики кариеса [44]. Соли алюминия используют в системе водоподготовки для коагуляции взвешенных веществ и дефторирования воды [2, 23]. Продукты питания могут сами по себе содержать повышенное количество этих элементов или они могут попасть в пищу дополнительно. Одним из специфических источников поступления алюминия в организм человека является его использование в пищевой промышленности (посуда, упаковочный материал, пищевые добавки) [13]. Исследования показали, что фтор способен выщелачивать алюминий из сплавов. Поэтому одновременное использование для приготовления пищи алюминиевой посуды и продуктов и/или воды с повышенным содержанием фтора способствует накоплению алюминия в пище [11]. Алюминий и фтор входят в состав многих фармацевтических препаратов [12, 13].

Наряду с алиментарным путем поступление алюминия и фтора в организм может происходить ингаляционным путем вследствие техногенного загрязнения среды обитания. Алюминиевая промышленность является одним из основных источников загрязнения атмосферы фтором и алюминием. Всего в атмосферный воздух населенных мест в зоне влияния алюминиевого производства выбрасывается около 60 тыс. т в год парообразных и твердых примесей, из них с содержанием фтора — 4 тыс. т [5]. От 7,4

до 292 кг/т алюминия поступает в воздушную среду из электролизных цехов [12].

При пероральном поступлении 90–97 % фтора всасывается из желудочно-кишечного тракта в кровь. На эффективность усвоения фтора оказывают влияние некоторые микроэлементы. В частности, магний тормозит усвоение фторидов. Выделение фтора происходит через кожные покровы, пищеварительный тракт и мочевыделительную систему. В организме фтор распределяется следующим образом: в костях — 112–310 мг/кг, эмали зубов — 140–157 мг/кг, дентине — 293–340 мг/кг, моче — 0,5 мг/кг, паренхиматозных органах — 0,2–0,8 мг/кг, крови — 0,01–0,03 мг/кг. Фтор в основном депонируется в костной и зубной тканях [12].

Метаболизм алюминия у человека изучен недостаточно, однако известно, что всасывание солей алюминия из желудочно-кишечного тракта незначительно и составляет около 2–4 % от поступившего алюминия [13]. Предполагают, что низкое усвоение алюминия может быть обусловлено образованием в кишечнике нерастворимых соединений фосфатных солей [6]. Есть данные, свидетельствующие о том, что лимонная и другие органические кислоты могут усиливать всасывание алюминия [25]. Распределяется алюминий в организме следующим образом: в крови — 0,024–0,070 мг/мл, легких — 0,59 мг/г, трубчатых костях — 0,5 мг/г, зубах — до 0,3 мг/г, мышцах — 0,015 мг/г, сердце — 0,056–0,210 мг/г, головном мозге — до 0,016 мг/г, грудном молоке — до 0,01 мг/мл, яичниках — 0,4 мкг/г, семенниках — 0,4 мкг/г, лимфатических узлах — 0,032 мг/г, ногтях — до 0,93 мг/г. Алюминий выводится из организма с мочой, калом, потом и выдыхаемым воздухом. Депонируется алюминий в костях, печени, легких и в сером веществе головного мозга [13].

Существенное токсикодинамическое значение имеет антагонизм между фтором и алюминием [23]. Spencer H. с соавторами еще в 1985 году обнаружили, что алюминий снижает поглощение фтора в желудочно-кишечном тракте человека [42]. В экспериментах на животных показано повышение пероральной биодоступности алюминия в присутствии фтора [15]. Интересные данные были получены Zhou Y. с соавторами. В экспериментах на крысах они обнаружили, что фтор не оказывает значительного влияния на поглощение алюминия, если присутствует в воде в той же молярной концентрации, что и алюминий [48]. Таким образом, взаимовлияние алюминия и фтора, вероятно, зависит от их концентрации. На животных показано, что фтор оказывает влияние на распределение алюминия в организме [14].

Один из механизмов совместного действия алюминия и фтора на организм человека и животных предложен Strunecká A. с соавторами [44]. По их мнению, попадая в организм, алюминий и фтор образуют комплексы AlF_3 и AlF_4^- . Данные соединения вследствие схожести молекулярной структуры могут действовать в организме аналогично фосфатным группам и, таким образом, не

только свободно проникать в органы и ткани, но и активно участвовать в биохимических процессах. Авторы проанализировали и рассчитали эффективность образования AlF_3 и AlF_4^- в зависимости от величины pH и концентрации элементов.

Совместное влияние алюминия и фтора на гематологические и биохимические показатели крови

Относительно давно известно, что гематологические и биохимические исследования не только используются при диагностике заболеваний, но и являются важным инструментом для мониторинга воздействия факторов среды обитания на организм человека [8, 35, 36].

Токсические эффекты алюминия и фтора на показатели крови млекопитающих достаточно широко исследованы и описаны в литературе. Установлено, что действие алюминия вызывает нарушения структуры и функции мембран эритроцитов [27], нарушение синтеза гемоглобина и соответственно ингибирование эритропоэза [24]. Фтор оказывает влияние практически на все параметры гематологического профиля. При действии фтора наблюдается значительное снижение в крови количества эритроцитов и гемоглобина, увеличение количества лейкоцитов [38], повышение концентрации щелочной фосфатазы [16].

В хроническом эксперименте, проведенном на белых крысах, при изолированном аэрогенном воздействии пороговыми концентрациями фтористого водорода и фтористого алюминия установлено снижение активности холинэстеразы крови, содержания SH-групп в сыворотке крови, активности щелочной фосфатазы крови. При комбинированном аэрогенном воздействии фтористого водорода и фтористого алюминия на уровне пороговых концентраций токсичность усиливалась. Комбинированное действие носило в большинстве случаев аддитивный характер [3].

Биохимические показатели крови при подостром токсическом действии фтора в сочетании с алюминием и без него исследовали Kant V. с соавторами на козах [29]. Экспонирование животных химическими веществами ($(\text{NaF}; \text{AlF}_3; \text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 16\text{H}_2\text{O})$) осуществляли пероральным путем. Результаты исследований показали, что у всех экспонированных животных наблюдали значительные изменения биохимических параметров крови. При этом изменения большинства исследованных показателей в обоих случаях имели схожий характер.

Shweta Sharma с соавторами провели сравнительные исследования острого изолированного и комбинированного токсического действия алюминия и фтора на биохимические и гематологические показатели крови белых мышей. Химические вещества ($\text{NaF}; \text{AlF}_3; \text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 16\text{H}_2\text{O}$) животные получали с питьевой водой. Во всех случаях в крови животных наблюдали снижение количества эритроцитов, уровня гемоглобина, гематокрита, среднего объема эритроцитов, среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроците. Наиболее

значительные изменения общего гематологического профиля были обнаружены при воздействии NaF, что авторы объясняют особенностями строения атома фтора [41]. Изменения гематологического профиля у животных, получающих питьевую воду с AlF_3 или $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$, носили схожий характер и выражались в снижении концентрации гемоглобина, среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроците и концентрации тромбоцитов. Наибольшее количество морфологических нарушений эритроцитов наблюдалось у животных, получающих AlF_3 , которое было более чем в 2,5 раза выше, чем у животных, получающих $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$, и в 1,5 раза выше при получении NaF. В сыворотке крови животных, получающих $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ или AlF_3 , установлено повышение концентрации глобулинов, липидов, мочевины, активности аланинаминотрансферазы, которое было более выражено в группе животных, экспонированных AlF_3 . При воздействии $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ также наблюдали снижение в сыворотке активности щелочной фосфатазы, концентрации общего билирубина и повышение концентрации холестерина. При экспонировании NaF в сыворотке крови животных происходило возрастание концентрации мочевины, креатинина и снижение активности аспартатаминотрансферазы. Активность щелочной фосфатазы возрастала при экспонировании животных $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ или NaF и была более выражена в последнем случае. Изменение активности кислой фосфатазы в сторону снижения наблюдалось лишь при действии AlF_3 . С учетом используемых в эксперименте токсических доз веществ авторы указывают на наличие синергичного токсического эффекта алюминия и фтора при их комбинированном воздействии [41].

Совместное влияние алюминия и фтора на костную ткань

Уже в течение многих десятилетий фтор широко используется в профилактике и лечении остеопороза и кариеса зубов. В то же время исследования показывают, что антикариесное действие фтора неоднозначно и зависит от множества факторов [5]. В частности, показано, что микродозы алюминия способны увеличивать включение фтора в эмаль и способствуют его удержанию, усиливая кариесстатическую активность фтора [31]. В других исследованиях синергичного антикариесного действия алюминия и фтора не обнаружено. Так, в экспериментах *in vitro* проведен сравнительный анализ эффективности таких механизмов антикариозного действия фтора, как усиление реминерализации, ингибирование деминерализации и повышение кислотоустойчивости, при его изолированном и совместном с алюминием действии. Согласно полученным результатам эффективность процессов в обоих случаях находилась на одном уровне и, таким образом, потенцирующего действия алюминия не наблюдалось [32].

Особенностью действия фтора на костную ткань является его двойственность. С одной стороны, фтор необходим для формирования и развития костной ткани,

с другой стороны, потребление высоких концентраций фтора увеличивает риск развития костного флюороза, препятствует полноценному росту амелобластов, которые отвечают за формирование эмали зуба [5].

Влияние алюминия на депонирование фтора в костях исследовано на животных. В эксперименте крыс подвергали хроническому воздействию фтора в сочетании с алюминием и без него. NaF и $AlCl_3$ животные получали с питьевой водой. Авторы обнаружили, что концентрация фтора в костях была ниже у животных, которых подвергали комбинированному воздействию алюминия и фтора [34]. При этом у данной группы животных, в отличие от животных, экспонированных только фтором, не наблюдали возрастания концентрации фтора при длительной экспозиции. В похожем эксперименте с кроликами установлено, что при добавке алюминия в воду у животных, экспонированных фтором, его концентрация в плазме, моче, зубах и костях снижалась. Данный эффект, по мнению авторов, может быть обусловлен влиянием алюминия на всасывание фтора в кишечнике. Авторы акцентируют внимание на том, что при употреблении фтора концентрация алюминия в костях животных возрастала даже в том случае, когда они его не получали. Наблюдаемые при повышенных концентрациях фтора патологии костной ткани могут быть обусловлены накоплением в ней алюминия или F-Al комплекса [14].

В экспериментах *in vitro* исследованы молекулярные механизмы совместного действия алюминия и фтора на пролиферацию и дифференциацию костной ткани. Для этого клетки остеобластов культивировали в среде, содержащей NaF и/или $AlCl_3$. В ходе эксперимента обнаружен синергичный эффект алюминия и фтора на экспрессию ключевых транскрипционных факторов инициации и регуляции раннего остеогенеза и последующей минерализации костей, Runx2 и Osterix [26]. В других исследованиях показано, что фтор совместно с алюминием может оказывать влияние на пролиферацию остеобластов путем модуляции специфических ростовых факторов [33].

На первичной культуре макрофагов костного мозга показано, что фторид алюминия (AlF_4^-) через активацию G-белка способен усиливать RANKL-опосредованный остеокластогенез [20]. RANKL представляет собой цитокин и играет ключевую роль в дифференцировке и активации остеокластов, соответственно его гиперэкспрессия сопровождается резорбцией костной ткани и потерей костной массы.

Совместное влияние алюминия и фтора на нервную систему

Одним из основных описываемых в литературе нейротоксических эффектов алюминия является его участие в возникновении и развитии состояний деменции, и в частности болезни Альцгеймера (БА) [19, 22].

Чешские исследователи [43] показали, что для запуска механизмов БА необходимо совместное действие алюминия и фтора. В ходе экспериментов

обнаружено, что некоторые из патологических изменений, связанных с БА, не индуцируются алюминием в одиночку. Их запуск происходит только в присутствии фторалюминиевых соединений. Эти вещества, по мнению авторов, могут выступать в качестве триггеров процессов нарушения гомеостаза, дегенерации и гибели клеток. Воздействуя на энергетический метаболизм, они могут ускорять процессы старения и снижать эффективность функционирования нервной системы. Авторы делают вывод, что именно эти соединения могут представлять собой серьезный и мощный фактор риска развития БА.

В исследовании, проведенном Julie A. Varner с соавторами [47], обнаружено, что хроническое нейротоксическое действие алюминия усиливается в присутствии фтора. В эксперименте крысам давали питьевую воду, содержащую фторид алюминия или фторид натрия. В обоих случаях в ткани головного мозга животных наблюдали возрастание концентрации алюминия и обнаруживали патологические изменения, сходные с изменениями в мозге людей, страдающих БА и деменцией. При этом изменения имели количественные и качественные отличия и были более выражены у животных, экспонированных фторидом алюминия. Авторы считают, что фтор позволяет алюминию преодолеть гематоэнцефалический барьер, а также акцентируют внимание на том, что необходимы дальнейшие исследования для изучения роли данных веществ в формировании и развитии нейродегенеративных заболеваний.

Еще одно исследование хронической экспозиции крыс алюминием и фтором также показало синергичный нейротоксический эффект данных веществ. В эксперименте токсические эффекты, вызываемые фтором (окислительный стресс, изменение концентрации нейромедиаторов), усиливались у животных, получающих одновременно фтор и алюминий. Гистологические исследования мозга экспонированных животных показали, что повреждения нейронов были более выражены при совместном действии фтора и алюминия [30].

Изолированное и комбинированное нейротоксическое действие алюминия и фтора изучено в экспериментах *in vitro* на культуре эмбриональных клеток нейронов гиппокампа крыс. В культуре клеток, обработанной хлоридом алюминия, наблюдали развитие и агрегирование соединительных волокон. Этот феномен усиливался, когда вместе с алюминием в культуру добавляли фторид натрия. Таким образом, наблюдали синергичное токсическое действие алюминия и фтора на метаболизм нейронного цитоскелета [46].

Антагонистическое нейротоксическое действие алюминия и фтора обнаружено в эксперименте с круглосуточной игнеляционной экспозицией крыс в течение 5 месяцев пылью, содержащей NaF или AlF_3 . Показано, что возникающие у животных функциональные и морфологические изменения центральной нервной системы менее выражены при воздействии AlF_3 [39].

Проанализированы данные по заболеваемости БА на территориях с различным содержанием в питьевой

воде алюминия и фтора. Установлено, что у людей частота возникновения и выраженность ментальных нарушений ниже в регионах с наибольшим содержанием в воде фтора [23]. Некоторые исследователи рекомендуют использовать соединения фтора для снижения содержания алюминия в тканях мозга и профилактики БА [13].

Таким образом, в настоящее время показано, что влияние алюминия и фтора на организм человека может быть обусловлено их совместным действием, которое может реализовываться на разных этапах взаимодействия с организмом, начиная от поступления в организм и заканчивая биохимическими процессами. При этом совместное действие этих элементов не только может являться результатом их взаимовлияния, но и носить совершенно иной характер, чем изолированное действие каждого элемента.

Описываемые в литературе сложность и неоднозначность влияния алюминия и фтора на организм человека при их совместном действии указывают на необходимость дальнейшего изучения данного вопроса.

Список литературы / References

1. Авцын А. П., Жаворонков А. А. Патология флюороза // Новосибирск: Наука, 1981. 334 с.
2. Avtsyn A. P., Zhavoronkov A. A. *Patologiya fluoroza* [Pathology of fluorosis]. Novosibirsk, Nauka Publ., 1981, 334 p.
3. Бобун И. И., Иванов С. И., Унгурияну Т. Н., Гудков А. Б., Лазарева Н. К. К вопросу о региональном нормировании химических веществ в воде на примере Архангельской области // Гигиена и санитария. 2011. № 3. С. 91–95.
4. Bobun I. I., Ivanov S. I., Unguryanu T. N., Gudkov A. B., Lazareva N. K. On the issue of regional normalization of chemicals in water as an example of the Arkhangelsk Region. *Gigiena i Sanitariya*. 2011, 3, pp. 91-95. [In Russian]
5. Гурвич В. Б. Системный подход к управлению экологически обусловленным риском для здоровья населения на примере предприятий алюминиевой промышленности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 2008. 47 с.
6. Gurvich V. B. *Sistemnyi podhod k upravleniyu ekologicheski obuslovennym riskom dlya zdorov'ya naseleniya na primere predpriyatiy aluminievoi promyshlennosti* (avtoref. dokt. diss.) [A systematic approach to the management of environmentally-related risk for public health by the example of aluminum industry enterprises. Author's Abstract of Doct. Diss.]. Saint Petersburg, 2008, 47 p.
7. ГОСТ 12.1.007-76. Система стандартов безопасного труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. М.: Госстандарт, 1976. 12 с.
8. GOST 12.1.007-76. System of safe work standards. Harmful substances. Classification and general safety requirements. Moscow, Gosstandart, 1976, 12 p. [In Russian]
9. Донских И. В. Влияние фтора и его соединений на здоровье населения (обзор данных литературы) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2013. № 3 (91). Ч. 2. С. 179–185.
10. Donskih I. V. Effect of fluoride and its compounds on human health (review of literature data). *Byulleten' VSNC SO RAMN* [Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences]. 2013, 3 (91), pt. 2, pp. 179-185. [In Russian]
11. Зигель Х., Зигель А. Некоторые вопросы токсичности ионов металлов. М.: Мир, 1993. 366 с.
12. Zigel' H., Zigel' A. *Nekotorye voprosy toksichnosti ionov metallov* [Some questions of the toxicity of metal ions]. Moscow, Mir Publ., 1993, 366 p.
13. Кортев А. И., Ляшева А. П., Донцов Г. И. Микроэлемент алюминий и его клиническое значение // Микроэлементы в клиническом освещении. Свердловск, 1969. С. 114.
14. Kortev A. I., Lyasheva A. P., Dontsov G. I. Mikroelement alyuminiy i ego klinicheskoe znachenie [Microelement aluminum and its clinical significance]. In: *Mikroelementy v klinicheskom osveshchenii* [Micronutrients in clinical illumination]. Sverdlovsk, 1969, p. 114.
15. Нуканов А. Н., Кривошеев Ю. К., Гудков А. Б. Влияние морской капусты и напитка «Альгапект» на минеральный состав крови у детей – жителей г. Мончегорска // Экология человека. 2004. № 2. С. 30–32.
16. Nikanov A. N., Krivosheev U. K., Gudkov A. B. Influence of laminaria and the drink "Algapekt" on blood mineral composition in children - residents of Monchegorsk. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2004, 2, pp. 30-32. [In Russian]
17. Онищенко Г. Г. Государственная политика по укреплению здоровья российской нации // Экология человека. 2016. № 11. С. 59–64.
18. Onishchenko G. G. State policy to strengthen the health of the Russian nation. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016, 11, pp. 59-64. [In Russian]
19. Сынзыныс Б. И., Шарецкий А. Н., Харламова О. В. Иммунотоксичность хлористого алюминия // Гигиена и санитария. 2004. № 4. С. 70–72.
20. Synzynys B. I., Sharetski A. N., Harlamova O. V. Immunotoxicity of aluminum chloride. *Gigiena i Sanitariya*. 2004, 4, pp. 70-72. [In Russian]
21. Тянтова Е. Н. Экотоксикологические аспекты выщелачивания алюминия из сплавов в присутствии галогенидов и аскорбиновой кислоты: автореф. дис. ... канд. хим. наук: Москва, 2006. 18 с.
22. Tiantova E. N. *Ekotoksikologicheskie aspekty vyshchelachivaniia alyuminiya iz splavov v prisutstvi galogenidov i askorbinovoi kisloty* (avtoref. kand. diss.) [Ecotoxicological aspects of leaching of aluminum from alloys in the presence of halides and ascorbic acid. Author's Abstract of Kand. Diss.]. Moscow, 2006, 18 p.
23. Шалина Т. И., Васильева Л. С. Общие вопросы токсического действия фтора // Сибирский медицинский журнал. 2009. № 5. С. 5–9.
24. Shalina T. I., Vasil'eva L. S. Common issues of toxic effect of fluoride. *Sibirskii meditsinskii zhurnal* [Siberian Medical Journal]. 2009, 5, pp. 5-9. [In Russian]
25. Шугалей И. В., Гарабаджия А. В., Илюшин М. А., Судариков А. М. Некоторые аспекты влияния алюминия и его соединений на живые организмы // Экологическая химия. 2012. Т. 21, № 3. С. 172–186.
26. Shugalei I. V., Garabadzhiu A. V., Iliushin M. A., Sudarikov A. M. Some aspects of the effect of aluminum and its compounds on living organisms. *Ekologicheskaya khimiya* [Ecological chemistry]. 2012, 21 (3), pp. 172-186. [In Russian]
27. Ahn H. W., Fulton B., Moxon D., Jeffery E. H. Interactive effects of fluoride and aluminum uptake and accumulation in bones of rabbits administered both agents in their drinking water. *J Toxicol Environ Health*. 1995, 44 (3), pp. 337-350.
28. Allain P., Gauchard F., Krari N. Enhancement of

aluminum digestive absorption by fluoride in rats. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*. 1996, 91 (2), pp. 225-231.

16. Banupriya CAY, Anitha K., Murali M. E., Pillai K. S., Murthy P. B. Toxicity of fluoride to diabetic rats. *Fluoride*. 1997, 30, pp. 51-58.

17. Berlyne G., Ben-Ari J., Pest D., Weinberger J., Stern M., Levine R., Gilmore G.R. Hyperalbuminaemia from aluminum resins in renal failure. *Lancet*. 1970, 2, pp. 494-496.

18. Bondy S. C. Prolonged exposure to low levels of aluminum leads to changes associated with brain aging and neurodegeneration. *Toxicology*. 2014, 315, pp. 1-7.

19. Bondy S. C. Low levels of aluminium can lead to behavioral and morphological changes associated with Alzheimer's disease and age-related neurodegeneration. *Neurotoxicology*. 2016, 52, pp. 222-229.

20. Boryung Park, Yu-Mi Yang, Byung-Jai Choi, Min Seuk Kim, and Dong Min Shin Activation of G Proteins by Aluminum Fluoride Enhances RANKL-Mediated Osteoclastogenesis. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2013, 17, pp. 427-433.

21. Cannata Andia J. B. Aluminium toxicity: its relationship with bone and iron metabolism. *Nephrol. Dial. Transplantation*. 1996, 11, pp. 69-73.

22. Flaten T. P. Aluminium as a risk factor in Alzheimer's disease, with emphasis on drinking water. *Brain Res Bull*. 2001, 55 (2), pp. 187-196.

23. Foster Harold D. Fluoride and its antagonists: implication for human Health. *Journal of Orthomolecular Medicine*. 1993, 8 (3), pp. 149-153.

24. Ganchev T., Dyankov E., Zacharieva R., Pachalieva I., Velikova M., Kavaldjieva B. Influence of aluminium on erythropoiesis, iron metabolism and some functional characteristics of erythrocytes in rats. *Acta Physiologica et Pharmacologica Bulgarica*. 1998, 23, pp. 27-31.

25. Greger J. Aluminum metabolism. *Annu Rev Nutr*. 1993, 13, pp. 43-63.

26. Guo X., Cai R., Wu S., He Y., Sun G. Combined effect of fluoride and aluminum on the expression of Runx2 and Osterix mRNA in MC3T3-E1 cells. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2011, 40 (2), pp. 164-166.

27. Hernandez G., Bollini A., Huarte M., Bazzoni G., Piehl L., Chiarotto M., Rubin de Celis E., Rasia M. In vitro effect of aluminium upon erythrocyte membrane properties. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2008, 40, pp. 191-205.

28. Jain S. K., Susheela A. K. Effect of Sodium Fluoride on Antibody Formation in Rabbits. *Environmental Research*. 1987, 44, pp. 117-125.

29. Kant V., Srivastava A. K., Verma P. K., Raina R. Alterations in biochemical parameters during subacute toxicity of fluoride alone and in conjunction with aluminum sulfate in goats. *Biol Trace Elem Res*. 2009, 130 (1), pp. 20-30.

30. Kaur T., Bijarnia R. K., Nehru B. Effect of concurrent chronic exposure of fluoride and aluminum on rat brain. *Drug Chem Toxicol*. 2009, 32 (3), pp. 215-221.

31. Kleber C. J., Putt M. S. Aluminium and dental caries: A review of the literature. *Clin Prevent Dent*. 1984, 6, pp. 14-26.

32. Koletsi-Kounari H., Mamai-Homata E., Diamanti I. An in vitro study of the effect of aluminum and the combined effect of strontium, aluminum, and fluoride elements on early enamel carious lesions. *Biol. Trace Elem Res*. 2012, 147 (1-3), pp. 418-427.

33. Lau K. H., Goodwin C., Arias M., Mohan S., Baylink D. J. Bone cell mitogenic action of fluoroaluminate and aluminum fluoride but not that of sodium fluoride involves upregulation of the insulin-like growth factor system. *Cancer Research and Oncology*. 2002, 30 (5), pp. 705-711.

34. Lubkowska A., Chlubek D., Machoy-Mokrzynska A. The effect of alternating administration of aluminum chloride

and sodium fluoride in drinking water on the concentration of fluoride in serum and its content in bones of rats. *Ann Acad Med Stetin*. 2006, 52, pp. 67-71.

35. McLeay D. J. Effects of a 12-hr and 25-day exposure to Kraft pulp mill effluent on the blood and tissues of juvenile Coho Salmon (*Oncorhynchus kisutch*). *Journal of the Fisheries Research Board of Canada*. 1973, 30, pp. 395-400.

36. Moss J. A., Hathway D. E. Transport of organic compounds in the mammal. Partition of dieldrin and telodrin between the cellular components and soluble proteins of blood. *Biochemical Journal*. 1964, 91, pp. 384-393.

37. Pereira M., Dombrowski P. A., Losso E. M., Chioca L. R., Da Cunha C., Andreatini R. Memory impairment induced by sodium fluoride is associated with changes in brain monoamine levels. *Neurotox Res*. 2011, 19 (1), pp. 55-62.

38. Ravichandran B., Chattopadhyay S., Gangopadhyay P. K., Saiyed H. N. Evaluation of Haematological changes in population exposed to fluoride. *Toxicol and Environ Chemical*. 2012, 94 (10), pp. 2052-2056.

39. Sadilowa M. S., Jelnitschnych N. Experimental toxicological data for the hygienic estimation of low concentrations of inorganic fluorine compounds in air. *Z Gesamte Hyg*. 1967, 13 (10), pp. 741-746.

40. Schechter A., Malik-Bass N., Calafat A. M., Kato K., Colacino J. A., Gent T. L., Hunan L. S., Harris T. R., Malla S., Birnbaum L. Polyfluoroalkyl compounds in Texas children from birth through 12 years of Age. *Environ. Health Perspect*. 2012, 120 (4), pp. 590-594.

41. Sharma Shweta., Sharma D., Sharma S., Rajawat A., Jain S., Upreti N., Yadav A., Pandey A., Sharma K.P. Comparative study on acute toxicity of fluoride, aluminium and aluminium fluoride to Swiss albino mice. *Australasian journal of ecotoxicology*. 2010, 16, pp. 41-47.

42. Spencer H., Kramer L., Osis D., Wiatrowski E. Effects of aluminum hydroxide on fluoride and calcium metabolism. *J Environ Patrol Toxicol Oncol*. 1985, 6 (1), pp. 33-41.

43. Strunecká A., Patočka J. Reassessment of the role of aluminum in the development of Alzheimer's disease. *Cesk Fysiol*. 1999, 48 (1), pp. 9-15.

44. Strunecká A., Strunecký O., Patočka J. Fluoride plus aluminum: useful tools in laboratory investigations, but messengers of false information. *Physiol. Res*. 2002, 51, pp. 557-564.

45. Sutton P. R. N. Is ingestion of fluoride an immunosuppressive practice? *Fluoride*. 1992, 25 (3), pp. 159-160.

46. Van der Voet G. B., Schijns O., de Wolff F. A. Fluoride enhances the effect of aluminium chloride on interconnections between aggregates of hippocampal neurons. *Arch Physiol Biochem*. 1999, 107 (1), pp. 15-21.

47. Varner J. A., Jensen K. F., Horvath W., Isaacson R. L. Chronic administration of aluminum-fluoride or sodium-fluoride to rats in drinking water: alterations in neuronal and cerebrovascular integrity. *Brain Res*. 1998, 784 (1-2), pp. 284-298.

48. Zhou Y., Harris W. R., Yokel R. A. The influence of citrate, maltolate and fluoride on the gastrointestinal absorption of aluminum at a drinking water-relevant concentration: A ²⁶Al and ¹⁴C study. *J Inorg Biochem*. 2008, 102 (4), pp. 798-808.

Контактная информация:

Минтель Марина Валентиновна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела биохимических и цитологических методов диагностики ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровьем населения г. Пермь

Адрес: 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, д. 82

E-mail: margovmp@list.ru