

УДК 618.2:577.118-092.9:546.81

**Е.М. Білецька,  
Н.М. Онул**

## ТРАНСЛОКАЦІЯ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ У СИСТЕМІ «МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД» У ЩУРІВ ПРИ ФІЗІОЛОГІЧНІЙ ВАГІТНОСТІ ТА ЗА УМОВИ ВПЛИВУ СВИНЦЮ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра загальної гігієни  
(зав. – д. мед. н., проф. Е.М. Білецька)  
пл. Жовтнева, 4, Дніпропетровськ, 49027, Україна  
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"  
Department of General Hygiene  
Oktyabrskaya sq., 4, Dnipropetrovsk, 49027, Ukraine  
e-mail: enbelitska@mail.ru

**Ключові слова:** свинець, трансплацентарна міграція, мікроелементи, вплив, ембріогенез  
**Key words:** lead, transplacental migration, trace elements, influence, embryogenesis

**Реферат.** Транслокація мікроелементів в системі «Мать-плацента-плод» у крыс при фізіологічній вагітності і при впливі свинцю. Білецька Е.М., Онул Н.М. Тяжелые металлы занимают второе место среди основных загрязнителей окружающей среды. Особенно токсичным является свинец, повышенное содержание которого в организме беременной детерминирует развитие осложненной беременности, родов и послеродового периода и потенцируется дефицитом эссенциальных микроэлементов - цинка и меди. В статье представлены результаты изучения влияния ацетата и цитрата свинца на элементный гомеостаз беременной и плода, особенности транслокации металлов в системе «мать-плацента-плод». Металлы вводили перорально ежедневно в течение 19 дней беременности в дозе 0,05 мг/кг. Содержание микроэлементов - свинца, кадмия, меди и цинка определяли методом инверсионной вольтамперометрии. Кроме того, рассчитывали индексы плацентарного и эмбрионального накопления, а также индекс трансплацентарной миграции. Установлено, что в результате воздействия свинца на организм беременной его уровень во всех биосубстратах повышается в 1,3-1,9 раза по сравнению с контролем, вызывает микроэлементный дисбаланс в организме самки и плода и, как следствие, обуславливает нарушение эмбриогенеза и повышение пренатальной гибели плодов. Длительный контакт со свинцом во время беременности приводит к нарушению фетоплацентарного комплекса и характеризуются неспособностью плаценты в полной мере защищать плод от чрезмерного интранатального влияния ксенобиотика.

**Abstract.** Translocation of trace elements in the system "Mother-placenta-fetus" in rats with physiological pregnancy and under conditions of lead exposure. Biletska E.M., Onul N.M. Heavy metals are the second major environmental pollutants. Especially toxic is lead, increased content of which in the body of a pregnant determines the development of pregnancy, childbirth and postpartum period complications and is potentiated by deficiency of essential trace elements - zinc and copper. Article presents the results of impact of solutions of lead acetate and citrate in experimental models. Solutions of metals were injected into the stomach through a tube once a day during 19 days of pregnancy in the dose of 0,05 mg/kg in the form of inorganic compound - lead acetate and in organic form - lead citrate. The content of trace elements - lead, cadmium, copper and zinc were determined by stripping voltamperometry. In addition, indices of placental and fetal accumulation, as well as index of transplacental migration were calculated. Effect of lead during pregnancy in all biosubstrates is increased by 1,3-1,9 times as compared with the control group. This causes imbalance of essential trace elements due to significant reduction in zinc content in all the studied biological substrates. Prolonged contact with lead during pregnancy leads to disruption of placenta, inability of the placenta to fully protect the fetus from excessive intranatal influence of xenobiotics.

Важкі метали займають друге місце серед основних забруднювачів довкілля, концентрація яких перевищує фоновий рівень у 30-600 разів [3, 9]. Тривала дія на організм токсичних металів призводить до порушення адаптаційних, бар'єрно-детоксикаційних та видільних систем, що супроводжується активною їх кумуляцією в органах і тканинах. Така ситуація значно підвищує ризик розвитку порушень нормальних

біохімічних та біологічних основ життєдіяльності [5].

Серед усіх важких металів і їхніх сполук надзвичайно шкідливу дію на організм має свинець [3, 8]. У низці досліджень доведена репродуктивна токсичність цього ксенобіотика, особливо в умовах техногенних біогеохімічних провінцій, оскільки підвищений вміст свинцю в організмі вагітної детермінує розвиток

ускладненнь вагітності, пологів та післяпологового періоду, погіршення показників фізичного та інтелектуального розвитку дитини в подальшому і потенціюється дефіцитом есенціальних мікроелементів – цинку та міді [4, 9].

У той же час експериментальних робіт, присвячених вивченню впливу низьких концентрацій свинцю на ембріональний розвиток, досить мало [3, 6, 7, 10]. Питання етіопатогенезу негативної дії металу на плаценту і плід залишається все ще маловивченим. У той же час відомо, що тривалий контакт під час вагітності зі свинцем, навіть на рівні порогових та підпорогових значень, призводить до порушення формування та функціонування фетоплацентарного комплексу [3, 7]. Тому вивчення функціональних можливостей захисних систем, які запобігають надходженню до організму плода шкідливих і метаболічно активних компонентів та токсикантів або сприяють їх дезактивації, вкрай актуальне, оскільки може слугувати теоретичним підґрунтям для розробки практичних заходів щодо захисту внутрішньоутробного розвитку плоду в умовах підвищеного техногенного навантаження організму вагітної.

Мета дослідження – вивчити особливості транслокації металів у системі «мати-плацента-плід» при дії на організм вагітної неорганічних та органічних сполук свинцю.

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Експериментальні дослідження проведені на самицях щурів лінії Wistar (розплідник – «Далі-2001»). Після 12-денного карантину 30 тварин зі стійким ритмом естрального циклу віком 3-3,5 міс. з масою тіла 170-200 г у стадії проеструс і еструс парували з інтактними самцями за схемою 2:1. Дослідження на тваринах проводили відповідно до Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (Київ, 2001), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2009), які узгоджуються з Європейською конвенцією про захист експериментальних тварин [11].

Самиць щурів з датованим терміном вагітності розподілили на 3 групи. Одна група (№1) - контрольна, тварини якої отримували дистильовану воду. Дві інші групи - дослідні, самицям яких за допомогою внутрішньошлункового зонду вводили свинець у дозі 0,05 мг/кг щоденно з 1 по 19 день вагітності у вигляді неорганічної сполуки (ацетат свинцю - група №2) та в органічній формі (цитрат свинцю, отриманий за акванотехнологією УкрНДІНанобіотехнологій – група №3). Відбір самиць щурів до контрольної та

дослідних груп проводився в довільному порядку.

На кінцевому етапі дослідження тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом і проводили забір біологічних матеріалів для подальшого визначення вмісту мікроелементів. Зразки крові, плаценти, плодів готували шляхом сухого озоління. Вміст мікроелементів – свинцю, кадмію, міді та цинку визначали методом інверсійної вольтамперометрії на приладі АВА-2. Як стандартні розчини використовували Міждержавні стандартні зразки складу розчинів іонів свинцю, кадмію, цинку та міді Фізико-хімічного інституту НАН України, м. Одеса.

Крім того, для вивчення особливостей транслокації металів від організму матері до плоду розраховували низку індексів. Слід зазначити, що в окремих працях, що стосуються вивчення особливостей міграції металів в організмі вагітної, розраховують індекс плацентарного проникнення металів як відношення концентрацій металів у плоді до їх рівня в організмі матері. Проте, на нашу думку, таке визначення дещо хибне, оскільки в організмі ембріону, що розвивається, поряд з пасивним надходженням металів відбувається їх активне накопичення [9]. З урахуванням вищевказаного, нами розроблено методику розрахунку таких інформативних індексів транслокації важких металів:

Індекс плацентарного накопичення (ІПН) – відношення концентрації металу в плаценті до його вмісту у крові вагітної, ум. од.

Індекс ембріонального накопичення (ІЕН) – відношення концентрації металу в ембріоні до його вмісту у крові вагітної, ум. од.

Індекс трансплацентарної міграції (ІТМ) – відношення індексу ембріонального накопичення до індексу плацентарного накопичення, ум. од.

Усі отримані в роботі цифрові дані обробляли комп'ютерними ліцензійними програмами Microsoft Excel, Statistica 10. Достовірність відмінностей визначали за t-критерієм Стьюдента [1].

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Аналіз результатів проведених досліджень свідчить (табл.), що вміст свинцю у крові вагітної самиці щура при введенні металу у вигляді ацетату й цитрату достовірно збільшується, відповідно у 1,6 і 1,8 разу, порівняно з контрольною групою тварин та співпадає з результатами інших досліджень [7]. Така ситуація відображає навантаження організму свинцем, яке, ймовірно, здатне спричинити певні зміни метаболізму, хоча й без клінічних симптомів отруєння [4, 6].

Слід зазначити, що при накопиченні свинцю в організмі відбувається зміна елементного гомеостазу крові, порушення фізіологічного співвідношення есенціальних мікроелементів. Так, при введенні сполук свинцю спостерігаються діаметрально протилежні зміни концентрацій цинку і міді у крові – на фоні зниження вмісту цинку у 2,9-3,1 разу спостерігається збільшення концентрації міді у 2,2-2,4 разу ( $p < 0,001$ ) порівняно з інтактними тваринами. Крім того, виявлено перерозподіл концентрацій досліджуваних металів у крові вагітної самиці. Так, якщо в контрольній групі вміст металів знижується в напрямку цинк>мідь>свинець>кадмій, то при введенні сполук свинцю цей ряд набуває нового вигляду: мідь>цинк>свинець>кадмій, тобто відбувається підвищення рівня міді за рахунок значного

зниження концентрації цинку. При введенні свинцю як у неорганічній, так і в органічній формі співвідношення Cu:Zn становить 1:0,5, у той час як за фізіологічного перебігу вагітності воно характеризується як 1:3,3. Цікавим є той факт, що таке співвідношення есенціальних мікроелементів спостерігається і у вагітних жінок [9], що підтверджує значущість експериментальних даних для розуміння механізмів міграції металів у організмі вагітної жінки.

Що стосується порівняльних аспектів вмісту металів у крові при введенні органічних і неорганічних сполук свинцю, то при дії цитрату свинцю спостерігається тенденція до більш високих концентрацій свинцю і кадмію при більш значному зниженні вмісту міді і цинку, проте достовірними ці відмінності виявились лише для кадмію – на 51,6% ( $p < 0,05$ ).

**Вміст важких металів у біосубстратах експериментальних тварин у системі «мати-плацента-плід»,  $M \pm m$**

Група тварин	Концентрація металів, мг/кг			
	Pb	Cd	Cu	Zn
<b>Кров</b>				
контроль	0,061±0,005	0,0048±0,0009	0,88±0,06	2,89±0,19
ацетат свинцю	0,101±0,011**	0,0031±0,0005	2,08±0,23***	1,01±0,07***
цитрат свинцю	0,110±0,009***	0,0047±0,0004 <sup>o</sup>	1,93±0,24***	0,94±0,12***
<b>Плацента</b>				
контроль	0,096±0,015	0,0155±0,0035	2,36±0,26	4,15±0,41
ацетат свинцю	0,304±0,055***	0,0069±0,0014*	4,49±0,50***	1,39±0,18***
цитрат свинцю	0,232±0,051*	0,0139±0,0024	3,07±0,39	2,11±0,26***
<b>Плід</b>				
контроль	0,077±0,005	0,0054±0,0007	2,47±0,18	3,46±0,26
ацетат свинцю	0,114±0,004***	0,0056±0,0006	3,14±0,34	1,39±0,10***
цитрат свинцю	0,102±0,019	0,0044±0,0008	2,17±0,19	1,46±0,12***

Примітки: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$  порівняно з контролем; <sup>o</sup> -  $p < 0,05$ ; <sup>oo</sup> -  $p < 0,01$ ; <sup>ooo</sup> -  $p < 0,001$  порівняно із групою №1.

Плацента в організмі вагітної виконує низку важливих функцій, у тому числі й бар'єрну, захищаючи організм плоду від надмірного надходження токсичних сполук, до яких належать досліджувані нами свинець та кадмій. Паралельно забезпечує ембріон необхідними для життєдіяльності мікроелементами – цинком та міддю. Аналіз результатів досліджень свідчить, що у плаценті самиць щурів, яким вводили

свинець у неорганічній та органічній формі, вміст металу збільшився у 3,2 разу ( $p < 0,001$ ) та 2,4 ( $p < 0,05$ ) відповідно порівняно з інтактними тваринами. При цьому спостерігається достовірне зниження концентрації цинку - у 3,0 та 2,0 разу ( $p < 0,001$ ) відповідно. Введення ацетату свинцю, крім того, характеризується зниженням у 2,3 разу ( $p < 0,05$ ) вмісту кадмію та зростанням у

1,9 разу ( $p < 0,001$ ) концентрації міді у плаценті порівняно з контрольною групою.

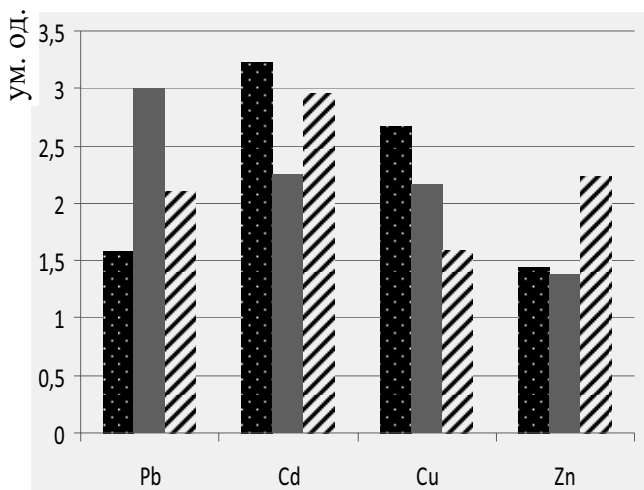
Що стосується співвідношення металів у плаценті, то, як і у крові, при введенні свинцю спостерігається зниження їх концентрацій у напрямку: мідь > цинк > свинець > кадмій. Крім того, порушується співвідношення Cu:Zn – від 1:1,8 за умови фізіологічного перебігу вагітності до 1:0,3 та 1:0,7 у разі впливу ацетату й цитрату свинцю відповідно.

Введення свинцю в організм вагітної самиці щура характеризується накопиченням металу в організмі плоду порівняно з контрольною групою, проте достовірним воно виявилось лише для ацетату свинцю - у 1,4 разу ( $p < 0,001$ ). При цьому спостерігається зниження вмісту цинку у 2,4-2,5 разу ( $p < 0,001$ ) при відсутності достовірних відмінностей у концентраціях міді та кадмію для обох дослідних груп тварин. Співвідношення металів змінюється аналогічно результатам досліджень у крові та плаценті. Вищенаведене свідчить, що, незважаючи на досить низький рівень міді у крові матері, її вміст у плаценті суттєво підвищується з наступним активним надходженням і накопиченням у ембріоні, що позначається на співвідношенні Cu:Zn в організмі плоду. За фізіологічної вагітності це співвідношення становить 1:1,4, а за

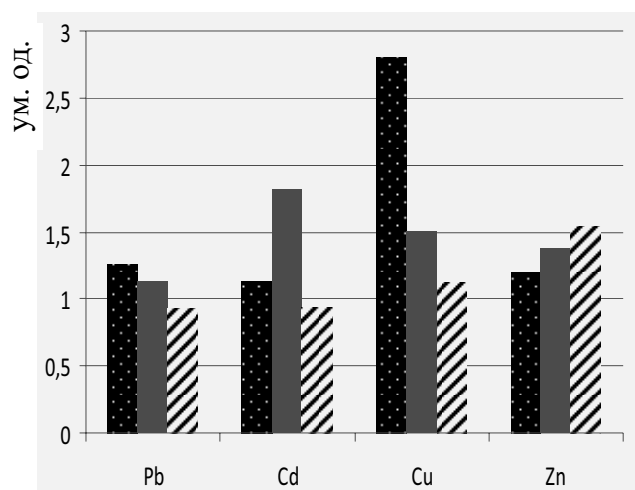
умови введення ацетату та цитрату свинцю відповідно 1:0,4 та 1:0,7, тобто спостерігається більш активне внутрішньоутробне накопичення міді.

Така ситуація, на нашу думку, зумовлена включенням адаптаційно-присосувальних механізмів у плаценті для забезпечення нормальної трофіки плоду за умови свинцевої інтоксикації, свідченням чому є значення розрахованих нами індексів плацентарного, ембріонального накопичення (рис.) та індексу трансплацентарного переходу.

Так, незважаючи на більші показники абсолютного вмісту свинцю у плодах при введенні сполук свинцю, рівень його ембріонального накопичення знижується на 10,3-26,2% за рахунок інтенсифікації внутрішньоплацентарної кумуляції на 45,0-52,5% порівняно з інтактними тваринами. Паралельно відбуваються зміни трансплацентарної міграції кадмію, яка за умови впливу ацетату свинцю збільшується у 2,3 разу, що сприяє інтенсивнішому його накопиченню в організмі плоду – в 1,6 разу порівняно з контрольною групою. Проте, оскільки рівень кадмію в крові при введенні ацетату свинцю був дещо нижчим показників контрольної групи, цей факт не мав суттєвого впливу на вміст кадмію у плодах порівняно з інтактними тваринами.



■ - контрольна група, ■ - група, що отримувала ацетат свинцю, ▨ - група, що отримувала цитрат свинцю



**Індеси плацентарного – ПН (а) та ембріонального накопичення – ЕН (б) тварин контрольної та дослідних груп**

Що стосується особливостей трансплацентарної міграції есенціальних мікроелементів – цинку та міді при впливі сполук свинцю, тут виявлено таке. Цинк за умов фізіологічної вагітності накопичується в плаценті відносно

неактивно – його концентрація, порівняно з іншими металами, збільшується лише в 1,44 разу ( $p < 0,01$ ). При цьому 83% металу від рівня його внутрішньоплацентарної концентрації переходить до плоду і суттєво не відрізняється від його

вмісту у крові вагітної. При введенні ацетату свинцю інтенсивність накопичення цинку в плаценті й ембріоні характеризується більш низьким показником – 1,38 ум.од. і, незважаючи на те, що за умови токсичного впливу свинцю трансплацентарна міграція цинку збільшується на 20% порівняно з контрольною групою, його концентрація в організмі плоду достовірно знижується. При введенні цитрату свинцю, навпаки, інтенсивність накопичення цинку в плаценті й ембріоні підвищується порівняно з контрольною групою, проте за рахунок зниження інтенсивності трансплацентарної міграції на 14% вміст металу в організмі плоду також знижується порівняно з інтактними тваринами.

При фізіологічній вагітності рівень внутрішньоплацентарного і внутрішньоамніотичного накопичення міді зростає відповідно у 2,68 та 2,81 разу ( $p < 0,001$ ) порівняно зі вмістом у крові самки, при цьому індекс трансплацентарної міграції виявився найвищим серед усіх металів – 1,05 ум.од. Така ситуація підтверджує дані про суттєве накопичення міді в ембріоні, що вкрай необхідно для його нормального формування та розвитку, особливо в умовах фізіологічної гіпокупремії у вагітної. Введення свинцю в організм вагітної самиці призводить до зниження як рівня внутрішньоплацентарної кумуляції міді в 1,2-1,7 разу, так і рівня її амніотичного накопичення - в 1,7-2,5 разу, що зумовлено зниженням ІТМ на 33%. Таким чином, незважаючи на достовірне підвищення вмісту міді у крові самиць, що зазнавали впливу свинцю, її концентрація в організмі плоду достовірно не відрізняється від показників інтактних тварин за рахунок зниження інтенсивності трансплацентарної міграції мікроелемента.

Таким чином, надходження свинцю до організму самиці щура протягом усього періоду вагітності супроводжується підвищенням його вмісту як у крові – в 1,6-1,8 разу, так і плаценті та організмі плоду – в 1,3-1,9 разу. Вміст кадмію залишається практично незмінним, за винятком зниження концентрації металу у плаценті у 2,3 разу при введенні ацетату свинцю. При цьому спостерігається дисбаланс есенціальних мікроелементів за рахунок достовірного зниження вмісту цинку в усіх досліджуваних біосубстратах у 2,0-3,1 разу та підвищення вмісту міді в 1,9-2,4 разу, за винятком плоду. Така ситуація призводить до порушення фізіологічного співвідношення  $Cu:Zn$  в усіх досліджуваних біосубстратах. При цьому ацетат свинцю зумовлює більш виражені зміни мікроелементного балансу

як у крові вагітної, так і в плаценті та організмі плоду, що призводить до порушення плацентарної та ембріогенезу, зумовлює збільшення ембріоletalності порівняно з інтактними тваринами [2]. Вищенаведене свідчить, що, на жаль, організм ембріону не здатний до вибіркового накопичення есенціальних мікроелементів, сприймаючи токсичні метали як функціонально необхідні елементи, тобто спостерігається явище мімікрії [9].

На фоні свинцевої інтоксикації включаються адаптаційні та бар'єрно-детоксикаційні процеси в плаценті, що проявляються у підвищенні рівня внутрішньоплацентарної кумуляції ксенобіотиків – свинцю і кадмію для зменшення рівня їх надходження до плоду. У той же час інтенсивність внутрішньоплацентарного накопичення есенціальних мікроелементів – цинку та міді знижується в 1,04-1,7 разу, за винятком збільшення рівня кумуляції цинку при введенні цитрату свинцю. При цьому суттєве зниження концентрації цинку у крові вагітної за умови введення свинцю компенсується збільшенням рівня його трансплацентарної міграції, у той час як гіперкупремія компенсується зниженням інтенсивності трансплацентарної міграції міді на 33%. Проте, незважаючи на включення вищезазначених компенсаторних механізмів, плацента не здатна повною мірою захистити організм плоду від токсичної дії свинцю, що в кінцевому результаті призводить до збільшення його концентрації і зниження вмісту цинку в організмі плоду, особливо за умови впливу його неорганічної форми свинцю. Така ситуація може бути зумовлена низкою факторів: хімічними особливостями металів, їх початковою концентрацією в організмі вагітної, періодом вагітності – адже відомо [9], що ступінь дифузії металів залежить від величини поверхні та товщини плаценти, які на ранніх етапах плацентарної та ембріогенезу досить незначні. Крім того, активний період плацентарної міграції у щурів починається з 4-5 дня вагітності, тобто на ранніх термінах ембріон практично не захищений від прямого токсичного впливу металів.

### ВИСНОВКИ

1. Вплив низьких доз свинцю в неорганічній та органічній формі спричинює підвищення його накопичення в системі «мати-плацента-плід» в 1,3-1,9 разу порівняно з фізіологічним перебігом вагітності та призводить до мікроелементного дисбалансу в організмі самки та плоду, що зумовлює порушення ембріогенезу та підвищення пренатальної загибелі плодів.

2. Тривалий контакт зі свинцем під час вагітності призводить до порушення фетоплацентарного комплексу, викликаючи внутрішньоутробні дизадаптивні процеси, які характеризуються вираженим порушенням елементного гомеостазу в організмі плодів та віддзеркалюють нездатність плаценти повною мірою захищати плід від надмірного інтранатального впливу ксенобіотика.

3. Встановлені особливості транслокації есенціальних та токсичних металів у системі «матиплацента-плід» є важливим теоретичним підґрунтям розкриття механізму етіопатогенезу ембріотоксичного впливу свинцю та розробки практичних заходів щодо захисту внутрішньоутробного розвитку плоду в умовах підвищеного техногенного навантаження на організм вагітної.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М.Ю. Антомонов. - К.: Фірма малого друку, 2006. - 558 с.
2. Білецька Е.М. Вплив свинцю у макроформі і у вигляді цитрату, отриманого за нанотехнологією, на перебіг вагітності та антенатальний розвиток шурів / Е.М.Білецька, Н.М.Онул // Медицина сьогодні і завтра. -2013. - №2 (59).- С. 5-9.
3. Гельфонд Н.Е. Обмен макро- и микроэлементов при введении свинца и в условиях сорбционной коррекции на фоне беременности / Н.Е.Гельфонд, Е.В. Старкова, В.В. Груф // Медицина и образование в Сибири. - 2014. - №2.
4. Индивидуальная биокоррекция экологозависимых состояний у критических групп населения / Белецкая Э.Н., Онул Н.М., Главатская В.И. [и др.] // Гигиена и санитария. - 2014. - №2. - С. 34-37.
5. Никитин А.И. Вредные факторы среды и репродуктивная система человека (ответственность перед будущими поколениями) / А.И.Никитин. - Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2005. - 216 с.
6. Онул Н.М. Експериментальна оцінка ембріотоксичності свинцю як фактору малої інтенсивності /

- Н.М.Онул // Таврич. медико-биол. вестник. - 2013. - Т. 16, № 1, ч.1 (61). - С.165-168.
7. Ткаченко Т.А. Кислотно-лужный стан крові вагітних шурів за введення їм ацетату свинцю / Т.А.Ткаченко // Укр. біохім. журн. - 2008. - Т.80, №5. - С. 112-116.
8. Трахтенберг І.М. Профілактична токсикологія та медична екологія / І.М.Трахтенберг. - К.: Авіцена, 2011. - 120 с.
9. Тяжелые металлы внешней среды и их влияние на репродуктивную функцию женщин / А.М. Сердюк, Э.Н. Белецкая, Н.М. Паранько, Г.Г. Шматков. - Днепропетровск: АРТ-ПРЕСС, 2004. - 148 с.
10. Aisha, M. Fahim. Effect of dietary calcium on maternal and fetal lead toxicity and teratogenicity in rats / Aisha M. Fahim; Samya El-M. Salama, K.H. Koratem // Egypt. J. Comp. Path. & Clinic. Path. - 2008. - Vol. 21 N. 4. - P. 283 - 305.
11. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. - Strasburg: Council of Europe, 1986. - 53 p.

## REFERENCES

1. Antomonov MYu. [Mathematical processing and analysis of medical and biological data]. Kyiv: Firma malogo druku; 2006. Russian.
2. Biletska EM, Onul NM. [Influence of on pregnancy and antenatal development of rats leadin the macroform and as citrate, obtained by nanotechnology]. Meditsina soganodni i zavtra. 2013;2(59):5-9.Ukrainian.
3. Gelfond NE, Starkova EV, Gruf VV. [Exchange of macro- and microelements in the conditions of lead introduction and sorption correction on pregnancy background]. Meditsina i obrazovanie v Sibiri. 2014;2. Russian.
4. Beletskaya EN, Onul NM, Glavatskaya VI, Antonova EV, Golovkova TA. [Individual biocorrection of the ecological depended states in the critical groups of population]. Gigena i sanitariya. 2014;2:34-7. Russian.
5. Nikitin AI. [Harmful factors of environment and reproductive system of man (responsibility before future generations)]. St. Petersburg: ELBI-SPb; 2005.
6. Onul NM. [Experimental estimation of lead embriotoxicity as a factor of low intensity]. Tavricheskiy

- mediko-biologicheskij vestnik. 2013;1(61):165-8. Ukrainian.
7. Tkachenko TA. [Acid and alkaline state of pregnant rats' blood under influence of lead acetate]. Ukrainskiy biokhimicheskij zhurnal. 2008;80(5):112-6. Ukrainian.
8. Trahtenberg IM. [Preventive toxicology and medical ecology]. Avicena; 2011. Ukrainian.
9. Serdyuk AM, Beletskaya EN, Paranko NM, Shmatkov GG. [Heavy metals of the environment and their impact on the reproductive function of women]. Dnepropetrovsk: ART-PRESS; 2004. Russian.
10. Aisha, Fahim M, Samya, Salama El-M, Koratem KH. Effect of dietary calcium on maternal and fetal lead toxicity and teratogenicity in rats. Egypt. J. Comp. Path. & Clinic. Path. 2008;21(4):283-305.
11. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe, Strasburg; 1986.