

## ТЕМА 4 : МЕТАЛЛЫ В АМБУЛАТОРНОЙ ТОКСИКОЛОГИИ.

### СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГИПОТАЛАМО- ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ТОКСИЧЕСКИХ И ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ

Барышева Е.С., Нотова С.В.

ГОУ ВПО «Оренбургский государственный университет», Оренбург

The interrelations between peculiarities of essential and toxic elements accumulation and morphofunctional condition of thyroid gland tissue, hypophysis and hypothalamuses were established as a result of experimental research.

Проведено экспериментальное исследование по выявлению особенностей структурно-функциональной реорганизации щитовидной железы и гипоталамо-гипофизарной нейроэндокринной системы (ГНЭС) в условиях создания модели дефицита микроэлементов в организме экспериментальных животных с последующим включением в рацион (Р) комплекса микроэлементов (йод, цинк, селен) и токсических доз кадмия и свинца. Исследования выполнены в условиях экспериментально-биологической клиники (вивария) Оренбургского государственного университета на модели крыс линии Wister (n=120). Количество химических элементов в рационе рассчитано в соответствии с рекомендациями Дж. Эмсли (1993). Исследования показали, что оба тиреоидных гормона вырабатывались в достоверно меньших количествах только в условиях тотального минерального дефицита ( $T_3$  - 2,62 и  $T_4$  - 7,59 нмоль/л), в то время как при изолированном дефиците йода, селена и цинка статистически значимо снижалась лишь продукция  $T_4$  (12,27 нмоль/л). Изолированное восполнение дефицита йода, селена и цинка характеризовалось близкими к нормальным уровнями  $T_3$  и приводило к нормализации продукции  $T_4$  лишь у животных, получавших йод (23,93 нмоль/л). Уровень продукции  $T_4$  в группах, получавших только селен (15,61 нмоль/л) или цинк (13,43 нмоль/л) оставался достоверно меньшим по сравнению с контрольной группой (26,72 нмоль/л), находящихся на полноценном рационе.

При изучении влияния кадмия и свинца в условиях дефицита йода, селена и цинка (PCd+Pb) или на фоне сбалансированного полусинтетического рациона (PI+Se+Zn+Pb+Cd) выявлено ингибирующее действие этих токсикантов на продукцию  $T_4$  (7,86 нмоль/л), достоверно проявившее себя лишь на фоне дефицита эссенциальных микроэлементов. В случае

добавления кадмия и свинца к сбалансированному полусинтетическому рациону (PI+Se+Zn+Pb+Cd) продукция  $T_4$  была ниже контрольной (PI+Zn+Se) на 24,1% (в 1,3 раза).

На этом фоне продукция тиреотропного гормона гипофиза в целом носила закономерный характер, заключающийся в выраженной обратной зависимости от продукции тироксина. При создании дефицита микроэлементов (и снижении  $T_4$ ) продукция ТТГ повышалась более, чем на два порядка (0,322 мкМЕ/мл), и снижалась лишь на фоне восполнения в рационе йода (0,0001 мкМЕ/мл). Исключением явились животные, получавшие кадмий и свинец в рационе на фоне дефицита йода, селена и цинка, у которых сниженная продукция  $T_4$  не сопровождалась пропорциональным повышением уровня ТТГ (0,0008 мкМЕ/мл), что свидетельствует о возможном токсичном влиянии кадмия и свинца не только на тиреоидную ткань, но и на центральные органы регуляции тиреоидной системы.

В условиях проведенного эксперимента существенным изменениям подверглась структурная реорганизация щитовидной железы и звенья гипоталамо-гипофизарной нейроэндокринной системы (ГНЭС). При создании в организме экспериментальных животных дефицита микроэлементов в щитовидной железе увеличивался относительный объем крупных кистоподобных фолликулов (на 19,6%;  $P<0,05$ ), снижалась высота тиреоцитов (на 42,7%;  $P<0,05$ ) и объем их ядер (на 68,3%;  $P<0,05$ ), на апикальной поверхности клеток уменьшилось количество псевдоподий, были расширены цистерны гранулярной эндоплазматической сети, что свидетельствовало об активации их работы по образованию тиреоглобулина, но из-за отсутствия йода нарушался процесс йодирования. Введение в рацион комплекса микроэлементов сопровождалось структурной нормализацией (увеличение относительного объема средних и мелких фолликулов, высоты тиреоцитов и объема их ядер, расширение комплекса Гольджи). Структурных изменений в регулирующей системе (ГНЭС) не обна-

руживалось. При добавлении солей тяжелых металлов в рацион были выявлены структурные изменения, характерные для дегенерации тиреоцитов щитовидной железы (повреждение базальной мембраны, появление лимфоцитов в просвете фолликулов), тиротропоцитов передней доли гипофиза (образование псевдофолликулов) и нейросекреторных структур гипоталамуса (увеличение числа дегенерирующих клеток и телец Херринга). Одновременное посту-

пление кадмия, свинца и комплекса йода, селена и цинка, характеризовалось протективным влиянием эссенциальных микроэлементов на структурную организацию щитовидной железы и центральные органы регуляции. Таким образом, комплекс эссенциальных микроэлементов обладает максимальным протиреоидным эффектом и выраженным протективным действием по отношению к токсичным микроэлементам.

## МНОГОЭЛЕМЕНТНЫЙ ПОРТРЕТ ЖИТЕЛЕЙ НОВОСИБИРСКА В УСЛОВИЯХ НАКОПЛЕНИЯ КАДМИЯ

Залавина С.В.<sup>1</sup>, Скальный А.В.<sup>2</sup>, Ефимов С. В.<sup>1</sup>, Скальная М. Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> АНО «Сибирский центр биотической медицины», Новосибирск;

<sup>2</sup> АНО «Центр биотической медицины», Москва

Elemental status of 408 men and women population aged 0-74 years with excess of Cd, living in Novosibirsk city was investigated of hair analysis. Significant disturbances in Zn, Mg, Se, K, Mn, Ca, Cr, P, I, Si, Pb, Al, As, Cd, Co, Fe, K, Na, Ni, Ti, V, Cu, Hg, Sn hair content was found. Dependence of elemental hair content on age, sex and habitation site is shown.

Здоровье людей, проживающих на территории крупного промышленного города, может быть сохранено при соблюдении допустимых химических параметров не только окружающей среды, но и внутренней среды организма человека. Для выявления состояния обмена микроэлементов проведено определение в волосах пациентов следующих микро-макроэлементов - Zn, Mg, Se, K, Mn, Ca, Cr, P, I, Si, Pb, Al, As, Cd, Co, Fe, K, Na, Ni, Ti, V, Cu, Hg, Sn.

Аналитические исследования выполнялись методом АЭС-ИПС. Анализ обмена элементов на фоне накопления кадмия проведён у 408 пациентов.

Условно эссенциальные элементы, включающие в себя группу тяжёлых металлов, у 5559 обследованных новосибирцев встречаются со следующей частотой: свинец (Pb) у 428 человек – 11,9%; кадмий (Cd) у 408 человек – 11,3%; алюминий (Al) у 346 человек – 9,6%; олово (Sn) у 165 человек – 4,5%; титан (Ti) у 152 человек – 4,2%; ванадий (V) у 146 человек – 4,0%; никель (Ni) у 116 человек – 3,2%; мышьяк (As) у 75 человек – 2,0%; ртуть (Hg) у 66 человек – 1,8%. Таким образом, у жителей города Новосибирска накопление кадмия занимает 2-е место.

В группе девочек с рождения до 10 дней жизни

накопление кадмия не выявлено. Мужчины из группы долгожителей (90 лет и более) для обследования не обращались. Из группы женщин-долгожителей обследовано 3 человека, из них у одной выявлено накопление кадмия.

Количество пациентов с максимальным накоплением кадмия образует три пика. Первый соответствует группе мальчиков в возрасте 10 дней – 1 год жизни и группе девочек в возрасте от 1 до 3 лет жизни. Второй пик выражен у мальчиков от 4 до 7 лет и у девочек 8-12 лет. И третий пик самый выраженный характерен для мужчин в возрасте от 36 до 60 лет.

Необходимо отметить, что наиболее частым дефицитом из группы эссенциальных элементов на фоне накопления кадмия, является недостаток цинка. Примечательно, что во всех половозрастных группах дефицит цинка выявляется в большем проценте наблюдений у мужчин, чем у женщин. Лишь в возрасте от 10 дней до 1 года дефицит цинка не имеет половых отличий.

Дефицит цинка в наименьшем количестве наблюдений регистрируется в женских возрастных группах от 16 до 20 лет, когда его нехватка выявляется лишь у одной трети пациенток. Наибольшая распространённость дефицита цинка встречается у девочек в группе с 10 дней до 1 года, где его дефицит выявлен более чем у 80% пациенток.

В мужских возрастных группах независимо от возраста дефицит цинка наблюдается более чем у половины пациентов каждой группы. Наиболее распространён дефицит этого элемента в возрастных группах, охватывающих возраст от 10 дней жизни до 7 лет жизни.

## ЭМБРИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ НА ФОНЕ КАДМИОЗА (экспериментальное исследование)

Залавина С. В.<sup>1 3</sup>, Скальный А. В.<sup>2</sup>, Ефимов С. В.<sup>1</sup>,  
Скальная М. Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>АНО «Сибирский центр Биотической Медицины», Новосибирск

<sup>2</sup>АНО «Центр Биотической Медицины», Москва

<sup>3</sup>Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

В условиях урбанизированных территорий на организм жителей одновременно действуют множество вредных химических соединений, находящихся в атмосферном воздухе, почве, воде, и, как следствие, в продуктах питания. Однако наиболее частыми химическими причинами экологической патологии служат соединения тяжёлых металлов (Скальный А. В., 2003; Разумов В., 2004). Кадмий нашёл широкое применение в современной технике и промышленности.

В условиях техногенных биогеохимических провинций биосубстраты системы мать-плацента-плод содержат кадмий в повышенных концентрациях (Артемова Е. К., Сетко Н. П., Сапрыкин В. Б., Веккер И. Р., 2004; Скальный А. В., 2004), что создаёт высокую токсическую нагрузку на организм беременной женщины.

Для изучения влияния кадмия на процессы беременности крысам вводили раствор сульфата кадмия в дозе 0,5 мг/кг внутривентриально (что соответствует в эксперименте ингаляционному пути поступления вещества) с 1 по 16 день беременности. Животные другой группы после введения кадмия массометрировались и в соответствии с массой получали пищу, обогащённую препаратом «Биоцинк», исходя из суточной потребности цинка 15 мг на 75 кг. Животные выводились из эксперимента на 20 сутки беременности. Проведённые исследования показали, что происходит достоверный рост общей эмбриональной смертности более чем в 10 раз по сравнению с контролем, преимущественно за счёт увеличения более чем в 6 раз доимплантационной смертности плодов. Постимплантационная гибель плодов растёт более чем в 2 раза. Общее количество плодов, их масса и размеры при введении кадмия уменьшаются. Обращает на себя внимание разное соотношение самок

и самок в помёте. При контрольной беременности коэффициент соотношения количества самок и самцов составляет  $1,094 \pm 0,244$ , а на фоне введения кадмия наблюдается уменьшение среднего количества самцов в помёте почти в 3 раза и коэффициент соотношения самок и самцов составляет  $0,295 \pm 0,055$ . Что позволяет сделать вывод, что кадмий вызывает прерывание беременности, причём в преимущественно резорбируются мужские плоды. Полученные нами результаты по межполовому соотношению плодов при кадмиозе соотносятся с показателями рождаемости проживающих и работающих на территориях с повышенной концентрацией солей тяжёлых металлов. Определено, что у проживающих вблизи завода, условия труда на котором характеризуются загрязнением производственной среды тяжёлыми металлами соотношение количества родившихся мальчиков и девочек составляет 104:100, а у работающих на данном предприятии 103:100. Средне-Российский показатель составляет 115:100 (Филиппов В. Л., Криницин Н. В., Филиппова Ю. В., с соавт., 2006).

При сочетанном введении цинка и кадмия показатели доимплантационной смертности не превышают контрольных значений, а постимплантационная смертность не выявляется. Наблюдается достоверное увеличение массы тела матери за счёт увеличения количества плодов и их суммарной массы. При этом размеры и масса плодов увеличивается, как по сравнению с контролем так с группой на фоне кадмиоза. Соотношение самок и самцов в помёте достоверно не отличается от контрольных показателей и составляет  $1,029 \pm 0,190$ , (в контроле  $1,094 \pm 0,244$ ). Сравнение с показателями группы при кадмиозе выявляет увеличение количества самцов в помёте на 70%.

Таким образом, приём препарата цинка на фоне кадмиоза предупреждает негативное влияние кадмия на процессы эмбриогенеза.

## МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РТУТНОЙ КОНТАМИНАЦИИ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Малов А.М., Семенов Е.В.

ФГУН Институт токсикологии ФМБА России, Санкт-Петербург

Three approaches were used for an estimation of presence of mercury in megalopolis of Saint-Petersburg - the ground, mushrooms and in a blood of citizens. The first one involves direct measurement of the contents of mercury in samples of the ground. The second case was a measuring of Hg level in mu-shrooms from a wide range of locations inside the city area. The third approach was a measuring of Hg in a blood of citizens of corresponding territories. The mercury content of the samples was measured by using the cold va-por method. The data on the level of mercury pollution in the soil and in mu-shrooms correlated with the mercury level in a blood of citizens of correspond-ing territories of Saint-Petersburg.

Несмотря на различного рода ограничения и запреты в использовании ртути (Hg) и ее соединений в быту и на производстве загрязненность окружающей среды этим приоритетным неорганическим токсикантом увеличивается. В растительности, рыбе и наземных животных даже таких отдаленных от цивилизации мест как Арктический бассейн находят опасные для нормального воспроизводства соответствующих биоценозов количества ртути. Особенно остро вопрос загрязнения окружающей среды ртутью стоит в промышленных центрах и мегаполисах, где чаще всего находятся организации, использующие ртуть и ее соединения. Интенсивные транспортные и грузопотоки способствуют расширению карты загрязнения. В этих условиях помимо регламентированных выбросов свой вклад в загрязнение вносят разного рода производственные и криминальные инциденты и низкая культура обращения со ртутью и ее соединениями, что особенно наглядно проявляется в сборе и утилизации люминисцентных ламп, в каждой из которых содержится около 100 мг металлической ртути.

Широкий и разнообразный спектр последствий негативного воздействия ртути на организм человека – это нарушение в работе ренальной системы, неврологические расстройства и т.д. Последствия от контактов со ртутью зависят от полученной дозы, т.е. в конечном итоге от концентрации ртути в окружающей среде и длительности воздействия. В нынешних условиях хроническое носительство ртути, меркуриализм, выступает на передний план в изучении ртутных интоксикаций, уступая место достаточно редким случаям острого отравления этим тяжелым металлом. В этом аспекте соотношение между содержанием ртути в объектах окружающей среды и носительством Hg у жителей, обитающих на этой территории, становится важным эпидемиологическим показателем

здоровья и благополучия населения.

Задачей настоящего исследования было изучение содержания ртути в верхнем почвенном слое грунта, в грибах, произрастающих на этих грунтах и в крови жителей, проживающих на соответствующих территориях. Для сопоставления были выбраны две отличающиеся территории – центральная, индустриальная часть Санкт-Петербурга и его менее освоенные пригородные территории.

Содержание ртути определяли атомно-абсорбционным методом с помощью анализатора ртути «Юлия-2», т.н. методом «холодного пара». Забор проб и пробоподготовка осуществлялись в соответствии с принятыми в РФ стандартами.

Как показали исследования грунт в г. Санкт-Петербурге является носителем изрядного количества ртути; за трехсотлетнюю историю в результате применения различных технологий, приборов и аппаратов и других причин в мегаполисе скопилось значительное количество ртути  $0.272 \pm 0.127$  мг/кг ( $n=14$ ), при фоновом значении для региона  $0.030$  мкг/кг. Она долгие годы накапливалась в почве или в лучшем случае оказывалась в местах вывоза отходов, которые со временем стали заселяться и из дальних пригородов, в результате разрастания города, превратились в освоенные территории, «спальные районы». Различного рода земляные работы расконсервируют захороненную много времени назад ртуть и приводят ко вторичному загрязнению окружающей среды ртутью.

Высшие грибы, будучи сапрофитами, поглощают ртуть, накапливая ее в плодовых телах; таким образом, они являются своеобразными биологическими индикаторами ртутного загрязнения окружающей среды. В городской среде грибы накапливают от  $0.55$  мг/кг до  $1.29$  мг/кг ртути (ПДК =  $0.050$  мкг/кг). Кровь человека является наиболее информативной биологической средой, содержание в ней ртути служит показателем экологического неблагополучия жителей соответствующих территорий, более того - диагностическим признаком ртутной интоксикации. В крови выбранной нами популяционной группы – женщины детородного возраста, проживающих в центральной части Санкт-Петербурга - было обнаружено  $1.25 \pm 0.33$  мкг/л ртути ( $n=47$ ).

Нами установлено, что большему содержанию ртути в почве центральной части города соответствует большее содержание этого элемента в плодовых телах грибов, произрастающих на этих почвах и соответственно большим значениям содержания ртути в крови жителей соответствующей территории.



## БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ЭКСКРЕЦИЯ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ У ЖИТЕЛЕЙ ХРОМОВОЙ ТЕХНОГЕННОЙ ЗОНЫ БОЛЬНЫХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

**Мамбеталин Е.С., Молдахметов О.К., Курмангалиев О.М.,  
Ахметов Р.Т.**

КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова, Алматы, Казахстан

40 city dwellers suffering by an urolithiasis were surveyed. Group 1 - 25 inhabitants were more senior than 35 years; group 2 - 15 inhabitants were younger than 35 years. Parameters of a lipid exchange and excretion with urine of calcium, medium molecules, titratable acidity and 17 trace substances - Cr, B, Si, Li, Mo, Zn, Be, Al, Ni, Cu, Mg, Fe, Ti, Co, Pb, Sn are investigated. At inhabitants of senior age (group 2) atherogenic factors (the general lipids, cholesterol, CLPLD, triglycerides), which rising the risk of cardiovascular diseases, authentically are higher than in the 1 group. At young age (group 1) Pb in 4.2 times, Fe in 2.5 times, Mn and Mg in 2 times more were excreted with urine than at inhabitants of senior age (group 2). In both groups the excretion of calcium with urine was raised: in the 1 group – 8.36 mmol/s, in the group 2 – 5.19 mmol/s ( $p = 0,028$ ) ( $N = 1,5-4,0$  mmol/s, that it is necessary to regard as a risk factor of a urolithiasis. In the 1 group titratable acidity of urine was – 162.12 meqv/s, in group 2 – 43.97 meqv/s,  $N = 20-50$  meqv. Drop of an excretion with urine of trace substances at inhabitants of senior age demands the further researches and is probably connected to latent exhibiting of the renal dysfunctions and breaking of a microelement homeostasis.

В атмосфере города Актюбинска превышают предельно допустимые нормы концентрации сернистого газа, пыли, окиси углерода, свинца, отмечается большая загрязненность почвы, снежного покрова тяжелыми металлами: Cr, Zn, Ni, Pb, Cu, Cd и В.

Обследованы 40 городских жителей страдающих мочекаменной болезнью. Исследованы показатели липидного обмена: общие липиды, холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХЛПНП), триглицериды, малоновый диальдегид и экскреция с мочой кальция, средних молекул, титруемой кислотности и 17 микроэлементов (МЭ) – Cr, B, Si, Li, Mo, Zn, Be, Al, Ni, Cu, Mg, Fe, Ti, Co, Pb, Sn.

Жители техногенной зоны были подразделены на две возрастные группы: 1 группа старше 35 лет (25 больных), 2- группа моложе 35 лет (15 больных).

У жителей молодого возраста (2 гр.) отмечена более интенсивная экскреция с мочой в сутки (с): Pb 0,042 мг/с, Fe 0,0035 мг/с, Mn 0,0002 мг/с, Mg 146,72

мг/с, чем у жителей старшего возраста (1 гр.): Pb 0,01 мг/с, Fe 0,0014 мг/с, Mn 0,0001 мг/с, Mg 74,91 мг/с. В молодом возрасте Pb в 4,2 раза, Fe в 2,5 раза, Mn и Mg в 2 раза больше выделяется с мочой, чем у жителей старшего возраста.

Существенных нарушений почечной функции в обеих группах не обнаружены, хотя выведение средних молекул с мочой в 2 группе во 2 группе оказалось несколько выше (0,347 опт.ед), но в пределах нормы (0,319-0,419 опт.ед).

У жителей старшего возраста (2гр.) достоверно выше факторы атерогенности, повышающие риск сердечно-сосудистых заболеваний - сравнительно высокие концентрации в крови: общих липидов 7,32 г/л (2 гр. - 6,41 г/л), холестерина 5,5 ммоль/л (2 гр. - 4,94 ммоль/л), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП) 3,91 ммоль/л (2 гр. - 3,42 ммоль/л), триглицеридов 1,69 ммоль/л (2 гр. - 1,21 ммоль/л), малонового диальдегида 3,53 ммоль/л (2 гр. - 2,61 ммоль/л). Следует отметить, что повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний может быть причиной раннего развития ХПН.

В обеих группах повышена экскреция Ca с мочой: в 1 гр. 8,36 ммоль/с, во 2 гр. 5,19 ммоль/с ( $N = 1,5-4,0$  ммоль/с), что следует расценивать как фактор риска мочекаменной болезни. Титруемая кислотность мочи в 1 гр. - 162,12 мэкв/с, во 2 гр. 43,97 мэкв/с ( $N = 20-50$  мэкв/с).

Нами ранее проведенных исследованиях установлено избирательное действие хрома и других тяжелых металлов на проксимальный отдел канальцев и наиболее вероятная причина гиперкальциурии нарушение проксимальной канальцевой реабсорбции кальция, вследствие длительного воздействия тяжелых металлов в малых т.н. «безвредных» количествах, ибо известно, что около 60% профильтровавшегося Ca реабсорбируется в проксимальном извитом канальце. Если повышенная экскреция МЭ: Pb, Fe, Mn, Mg у жителей молодого возраста объясняется интенсивным поступлением в организм этих веществ из окружающей среды, то снижение экскреции МЭ с мочой у жителей старшего возраста требует дальнейших исследований и вероятно связаны с латентным проявлением почечных дисфункции и нарушением микроэлементного гомеостаза.

## СОДЕРЖАНИЕ Pb, Cd, Zn, Fe В ВОЛОСАХ И МОЧЕ У ЖИТЕЛЕЙ ТЕХНОГЕННОЙ ЗОНЫ НЕФТЕГАЗОКОНДЕНСАТНОГО МЕСТОРОЖДЕНИЯ

**Мамбеталин Е.С., Курмангалиев. О.М., Молдахметов О.К.,  
Мамбеталина А.К., Байменов Ш.Б.**

Лечебно-диагностический центр ЗКГМА им.М.Оспанова, Алматы, Казахстан

Content of the Pb, Cd, Zn, Fe in a hair and urine at 45 inhabitants living in technogenic region of the petrogas condensate deposit is investigated by a method of an atomic absorption spectrometry. Though Pb, Cd, Zn, Fe in environment are in the high concentrations, exceeding limits, in a hair excess of normal values only Fe is revealed, and level Zn was below allowable magnitudes. The content in urine was: Pb - 79,01  $\pm$  5,0 mcg/l, Cd - 35,0  $\pm$  1,4 mcg/l, Zn - 570,0  $\pm$  70,0 mcg/l, Fe - 408,0  $\pm$  59,0 mcg/l. The concentration of the nephrotoxic metals Pb, Cd which selectively damage a proximal tubular portion of a nephron, in tens times exceed their normal content in urine. Essential trace substance Fe is excreted in exuberant concentration that exceeds 16-40 times his allowable level in urine. Only essential trace substance Zn is excreted with urine below norm. Известно, что при сжигании твердого, жидкого и газообразного топлива (уголь, нефть, газ) в атмосферный воздух выбрасываются такие загрязняющие вещества как V, Pb, Co, Cd, Mn.

Среднее содержание тяжелых металлов вблизи добычи Карашыганакского нефтегазоконденсатного месторождения (КНГКМ) в приземной атмосфере было Hg- 0,27 ПДК, Pb 0,47-0,60 ПДК, Cd 50-70 ПДК, V-400-425 ПДК. В питьевой воде содержание Cd достигает от 1,8 до 3,6 ПДК, Fe 3,0 до 13,6 ПДК. Содержание в открытых водоемах Cd 1,3-14,0 ПДК, Fe- до 8,0 ПДК. В почве обнаружены высокие концентрации металлов 1 и 2 класса опасности (Pb, Cu, Zn, Cd, Co, Cr).

Нами исследовано содержание Pb, Cd, Zn, Fe у 45 жи-

телей двух поселков, расположенных вблизи месторождения в волосах и моче на атомно-абсорбционном приборе с пламенным ионизатором ААС-3.

Среднее значение в волосах составило Pb - 1,25  $\pm$  0,21 мкг/г, Cd - 0,24  $\pm$  0,07 мкг/г, Zn - 94,5  $\pm$  23,5 мкг/г, Fe- 56,3  $\pm$  23,5 мкг/г. Хотя исследуемые микроэлементы (МЭ) в окружающей среде находятся в высоких концентрациях, превышающие ПДУ, в волосах обнаружено превышение нормальных значений только Fe при норме 3,0-5,0 (75,0) мкг/г. Уровень Zn было ниже допустимых величин (N=100-250 мкг/г).

Содержание в моче было Pb-79,01  $\pm$  5,0 мкг/л (N= 10,0-15 мкг/л), Cd - 35,0  $\pm$  1,4 мкг/л (0,03-5,0 мкг/л), Zn - 570,0  $\pm$  70,0 мкг/л (100-600 мкг/л), Fe - 408,0  $\pm$  59,0 мкг/л (10,0-25 мкг/л).

Концентрация нефротоксичных металлов Pb, Cd, которые избирательно повреждают проксимальный отдел канальцев нефрона, в десятки раз превышают нормальные содержания этих МЭ в моче. МЭ Fe выделяется в избыточной концентрации, что превышает 16-40 раз допустимый уровень его содержания в моче. Только МЭ Zn выделяется с мочой ниже нормы. Большинство исследователей считают, что низкий уровень цинка в волосах является индикатором дефицита Zn в организме, что подтверждает корреляция низкого содержания его в волосах с гипоцинкурией. Высокая концентрация в моче нефротоксичных металлов свинца, кадмия может быть причиной токсической нефропатии у жителей КНГКМ.

Дефицит Zn в волосах и гипоцинкурию у жителей следует объяснить способностью Pb, Cd вытеснять Zn из комплексов его с белками в тканях организма.

## К ВОПРОСУ О СОЗДАНИИ СТАНДАРТНОГО ОБРАЗЦА СОСТАВА РТУТИ В КРОВИ ДЛЯ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

**Рутковский Г.В., Малов А.М., Муковский Л.А., Семенов Е.В.,  
Сибиряков В.К.**

ФГУН «Институт токсикологии» ФМБА России, Санкт-Петербург

The specifications and technical documentation for creation of a standard sample of mercury content in blood

for medical and biologic researches is created as a result of experiments with a blood of animals.

Ртуть является приоритетным неорганическим экотоксикантом; острые и хронические отравления этим металлом и его соединениями нередкое явление в наше время. Специфическая диагностика отравлений ртутью и ее соединениями основана на количественном определении металла в биосредах. Для объективной оценки полученных аналитических данных необходимы средства контроля качества лабораторных исследований. В качестве таких средств обычно используются стандартные или контрольные образцы состава металлов в биосредах и, прежде всего, в крови. Подобные образцы в РФ не производятся. Во ФГУН ИТ ФМБА России проводится работа по созданию стандартного образца предприятия (СОП) состава ртути в крови. Была поставлена задача разработать и экспериментально обосновать техническое задание (ТЗ) на создание СОП состава ртути в крови и стадии лабораторного регламента на производство СОП. С этой целью получены и исследованы образцы крови белых крыс с использованием ранее разработанной методической схемы создания заданных концентраций ртути в крови интактных животных. Выбранные условия постановки эксперимента позволили обеспечить в течение 30 дней в/ж введения белым крысам с питьевой водой нитрата ртути в дозе 0.5 мг/кг насыщение крови животных ртутью ( $Hg^{2+}$ ) до уровня 20-60 мкг/дм<sup>3</sup>.

Для оценки возможности использования альтерна-

тивного подхода к получению образцов крови с заданным содержанием ртути методом «in vitro» был использован образец бычьей крови. Насыщение этого образца крови рабочим раствором ГСО ртути в воде позволило обеспечить содержание в нем  $Hg^{2+}$  в пределах 50-60 мкг/дм<sup>3</sup>. То есть в обоих случаях был достигнут уровень, который является необходимым для последующего получения из него СОП с заданным содержанием ртути.

Также был отработан режим вакуумной сушки образцов крови. В результате был получен лиофилизат крови белых крыс и бычьей крови в виде красно-коричневого кристаллического порошка, т.е. основа для модельных образцов СОП состава ртути в крови. Химический анализ мо-дельных СОП показал, что содержание в них  $Hg^{2+}$  находится в пределах заданных Т<sub>3</sub> диапазонов: 4-10 мкг/дм<sup>3</sup> и 20-35 мкг/дм<sup>3</sup>. Результатом проделанной работы явилось:

- получение опытной партии крови белых крыс для создания СОП состава ртути в крови
- установление возможности создания СОП на основе крови крыс и бычьей крови
- утверждение директором ФГУН институт ФМБА России ТЗ на создание стандартного образца предприятия состава ртути в крови;
- разработка проекта Лабораторного регламента на производство стандартного образца предприятия состава ртути в крови.

## ПРАКТИКА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ТОКСИЧНЫХ МЕТАЛЛОВ В БИОСРЕДАХ ЧЕЛОВЕКА В КДЛ ИНСТИТУТА ТОКСИКОЛОГИИ

**Рутковский Г.В., Глушков Р.К., Иваненко А.А.**

ФГУН «Институт токсикологии ФМБА РФ, Санкт-Петербург

There is data concerning laboratory analyses of toxic metals in biological media of humans, practice which was obtained in Clinic Diagnostic Laboratory (CDL) of Institute of Toxicology. By means of atomic absorption spectrometry and inversion voltamperometry 7 new methodologies were designed for human blood, urine and hair analysts.

В 1997 г. при Институте токсикологии была создана консультативно-диагностическая поликлиника (КДП), основным назначением которой является выявление воздействия неблагоприятных химических факторов, главным образом тяжелых металлов, на здоровье профессионально незанятого населения (в том числе детей) с последующим оказанием амбулаторной помощи. КДП имеет в своем составе клинику – диагностическую лабораторию (КДЛ), призванную решать задачи идентификации токсичных металлов в биосредах человека.

Наиболее распространенными методами анализа тяжелых металлов в биосредах являются атомно-абсорбционная спектрометрия (ААС) и инверсионная вольтамперометрия (ИВА). Они обладают такими преимуществами как высокая чувствительность, точность, избирательность, воспроизводимость результатов и достаточная производительность. Специалистами Института токсикологии на основе этих методов разработаны и внедрены в практику здравоохранения Методические рекомендации «Лабораторная диагностика острых отравлений солями тяжелых металлов методом потенциометрического инверсионного анализа» № 96/215, 1996г. для анализа биосред на содержание ртути, свинца, меди, цинка, таллия, кадмия и висмута, а также Методическое пособие (совместно с НПФ «ЛЮМЭКС») «Лабораторная диагностика отравлений соединениями свинца, меди, цинка и марганца атомно-абсорбционным методом» (протокол Комитета здравоохранения

Администрации С-Петербурга №3/00 от 02.11.2000). Для анализа биосред на ртуть используются Методические указания "Определение содержания ртути в объектах окружающей среды и биологических материалах" № 4.1.008-94. В настоящее время совместно с фирмой "ЛЮМЭКС" разработаны методики анализа ртути в моче (утверждены в виде пособия для врачей-лаборантов) и крови (утверждены в виде внутренней методики) атомно-абсорбционным методом. Следует отметить, что при разработке методик мы руководствовались принципом приведения анализов крови и моче без предварительной пробоподготовки. За время работы КДЛ сотрудники лаборатории совместно с С-Петербургским Госуниверситетом, фирмами аналитического приборостроения "ЛЮМЭКС" и "Буревестник" разработали следующие методики анализа токсичных металлов в биосредах человека:

1. Определение массовой концентрации мышьяка, селена и ртути в пробах мочи атомно-абсорбционным методом (пособие для врачей-лаборантов).

2. Лабораторная диагностика субхронических интоксикаций соединениями свинца, меди, цинка и кадмия методом инверсионной вольтамперометрии (пособие для врачей-лаборантов).

3. Прямое определение кадмия в крови и плазме человека атомно-абсорбционным методом с электротермической атомизацией (пособие для врачей-лаборантов).

4. Методика выполнения измерений содержания селена в плазме крови методом инверсионной вольтамперометрии (пособие для врачей-лаборантов).

5. Методика выполнения измерений массовой концентрации марганца, алюминия, хрома и титана в крови и плазме человека атомно-абсорбционным методом (методические указания).

Все перечисленные методики постоянно используются в КДЛ для анализов биосред пациентов КДП Института токсикологии. Среди последних жители Санкт-Петербурга, Ленинградской области, Северо-Западного региона, других областей России и ближнего зарубежья. За более чем 10 лет существования КДП проведено порядка 100000 анализов.

## КОМБИНИРОВАННОЕ ВЛИЯНИЕ ХЛОРИДА КАДМИЯ И НИТРИТА НАТРИЯ НА МЕТАБОЛИЗМ В КОСТНОЙ ТКАНИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Хопта Н.С., Эрстенюк А.М.

Ивано-Франковский государственный медицинский университет, Ивано-Франковск, Украина

The purpose of the present research was study of the combined impact of cadmium chloride and sodium nitrite on the level of total, ionized and fixed calcium in blood plasma, content of calcium, magnesium, zinc and copper in bony tissue (femoral bones), as well as onto the concentration of magnesium and phosphate-ions in blood plasma at dynamics of intoxication. The experiment was carried out on white male rats of 180-200 g weight. They were intoxicated within 10 days with 1/10 LD50 dose. Material for research was collected on the 1st, 14th, 28th day after finishing introduction of toxicants. Study of the level of total calcium displayed its increase in blood plasma on the 1st and 14th day with the further decrease on the 28th day of the experiment. Similar regularity was observed as to the fixed calcium. Concentration of ionized calcium was increased for the whole period of experiment (5-20%). There was decrease of calcium level in bony tissues on the 1st – 14th day (3.6-4.25), and in the end of the experiment there was evident trend towards level of intact animals. Level of non-organic plasma phosphate in the course of the experiment was considerably higher, than intact animals have had. The highest values this index reached on the 1st day after finishing introduction of the toxicants (it was increased 1.7 times). Concentration of magnesium in animal blood

plasma was decreasing, the lowest values was indicated on the 14th day of study - 1.9 times). In bony tissues magnesium content deviated greatly too from the intact animals' level: on the 1st day it increased 1.5 times, in the end of the experiment (the 28th day) magnesium level decreased 1.3 times as against control. Study of dynamics of content microelements zinc and copper in bony tissues showed that their level is varying: on the 1st day it increases (1.1-1.3 times), on the 14th – decreases as against intact animals 1.3-1.9 times, and in the very end of the experiment it rises again under the control values. The obtained data indicate considerable abnormality of calcium-phosphate exchange metabolites under conditions of combined impact of the studied toxicants and call forth necessity of search means for correction such conditions.

Антропогенная нагрузка на окружающую среду достигла уровня, угрожающего здоровью человека. Однако малоизученными еще остаются эффекты комбинированного влияния ксенобиотиков на живые системы, в частности, совместное действие соединений тяжелых металлов и нитритов, которые могут поступать в организм с продуктами питания. В связи с этим, целью данного исследования было изу-



чение комбинированного влияния хлорида кадмия и нитрита натрия на уровень общего, ионизированного и связанного кальция в плазме крови, содержание кальция, магния, цинка и меди в костной ткани (бедренные кости), а также концентрацию магния и фосфат-ионов плазмы крови в динамике интоксикации. Эксперимент проводили на белых крысах-самцах массой 180-220 г. Интоксикацию совершали в дозе 1/10 LD<sub>50</sub> на протяжении 10 дней. Материал для исследования забирали на 1-, 14-, 28-й день после завершения введения токсикантов. Исследование уровня общего кальция показало возрастание его в плазме крови на 1- и 14-й день с последующим снижением на 28-й день эксперимента. Такая же закономерность наблюдалась относительно связанного кальция. Концентрация ионизированного кальция была повышенной на протяжении всего периода эксперимента (5-20%). В костной ткани уровень кальция снижался на 1-14-й день (3,6-4,2%), а в конце эксперимента наблюдалась тенденция к уровню интактных животных. Уровень неорганического фосфата плазмы на протяжении всего эксперимента был существенно

выше, чем у интактных животных. Самых высоких значений этот показатель достигал на 1-й день после завершения введения токсикантов (увеличивался в 1,7 раз). Концентрация магния в плазме крови животных снижалась, самые низкие значения наблюдались на 14-й день исследования (в 1,9 раз). В костной ткани содержание магния также существенно отклонялось от уровня интактных животных: на 1-й день увеличивалось в 1,5 раз, а в конце эксперимента (28-й день) уровень магния снижался в 1,3 раза по сравнению с контролем. Исследование динамики содержания в костной ткани микроэлементов цинка и меди показало: на 1-й день уровень повышается (в 1,1-1,3 раза), на 14-й – понижается по сравнению с интактными животными в 1,3-1,9 раз, а в конце эксперимента опять повышается выше контрольных значений. Полученные данные указывают на существенные нарушения метаболитов кальций-фосфатного обмена в условиях комбинированного влияния исследуемых токсикантов и обуславливают необходимость поиска средств коррекции таких состояний.

## ИЗУЧЕНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА КАВА-КАВА (PIPER METHYSTICUM) И ЕГО ДЕЙСТВИЯ НА ЧЕЛОВЕКА

Чукарин А.В.

АНО «Центр биотической медицины», Москва

For the purpose of research liable consequences of usage kava-kava chemical composition were investigated. Organic components determined by gas chromatography mass-spectrometry, inorganic components – by atomic emission spectrometry and mass-spectrometry inductively coupled plasma. Essentially, toxicity of herb associated with main active compounds – kavactones, which possess in addition high hepatotoxicity, teratogenic properties and they are irreversible inhibitors glutation, the compound, which participate in enzymatic and nonenzymatic reactions, reducing toxicity of free radicals and peroxidates in human body.

Система регистрации биологически активных добавок к пище (БАДП), существовавшая в нашей стране привела к тому, что разрешенными к применению на территории РФ оказались БАДП, содержащие сильнодействующие вещества, в том числе и с кавы-кава (*Piper methysticum*), которые относятся к списку № 1 сильнодействующих веществ с 1 января 2004 года (ПККН МЗ РФ: Протокол от 22.10.03 №2/88-2003). В настоящее время отсутствует какой-либо контроль над содержанием основных действующих веществ этого растения – кавалактонов (токсичные вещества; применение их может вызвать привыкание, а злоупотребление привести к наркотической зависимости; тератогены), существует вероятность, что до сих пор

они могут присутствовать в составе безрецептурных фитопрепаратов и БАДП.

### Исследование химического состава

Высушенное корневище перца опьяняющего содержит 43,0% крахмала, 20,0% волокон, 12,0% воды, 3,2% сахаров (сахароза, мальтоза, фруктоза и глюкоза), 3,6% протеинов, более 15 различных аминокислот, 3,2% минеральных веществ (калий, кальций, магний, натрий, алюминий, железо, диоксид кремния и др.) и от 3 до 20% кавалактонов (в зависимости от возраста растения и характера его окультуренности) (Shulgin A.T., 1973). В среднем, в корневище перца опьяняющего содержится: каваяина (1,8%), метистидина (1,2%), дигидрометистидина (0,5%), деметоксиянгонина (1,0%), янгонина (1,0%), дигидрокаваяина (1,0%) (Whitton P.A. et al., 2003). В высушенном порошке корневищ кавы содержится: N – 0,37; P – 0,27; K – 0,63; Mg – 0,07 и Ca – 0,46% (Lebot V., Ler vesque J., 1989; Xuan T.D. et al., 2003). Также в минеральном составе сухого экстракта обнаружены повышенные концентрации таких элементов как As, Cd, Co, Cr, Fe, Ni, Sr, V, что может оказывать дополнительную токсическую нагрузку при употреблении кавы-кава (Chukarin A.V. et al., 2007).

### Исследование влияния на организм человека

Среди различных взаимодействий в организме человека, кавалактоны можно выделить следующие:

1. быстро и специфически ингибируют  $\text{Na}^+$ -зависимые каналы и снижают пропускательность через  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$ -зависимые каналы (Friesse J., Gleitz J., 1996-1998).

2. деметоксиянгонин, метистицин, янгонин, дигидрометистицин, дигидрокаваин и кавоин обратимо ингибируют MAO-B (Uebelhack R., 1996);

3. кавоин ингибирует циклооксигеназу (ЦОГ), оказывая антитромботическое действие на тромбоциты;

4. каволактоны необратимо связывают глутатион – важнейший компонент системы антиоксидантной

защиты человека (Lebot V., Leg vesque J., 1989).

Накопление активных форм кислорода и других пероксидантов может вызвать так называемый оксидативный (окислительный, или пероксидный) стресс. Выраженный оксидативный стресс повреждает мембраны и клетку в целом, утяжеляет течение многих наиболее распространенных болезней и состояний или даже участвует в их патогенезе. Этим могут быть обусловлены синдромы и симптомы, возникающие у людей периодически употребляющих кофеек.

## РЕГЛАМЕНТАЦИЯ СОДЕРЖАНИЯ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В БИОСРЕДАХ ЧЕЛОВЕКА КАК АКТУАЛЬНАЯ ЭКОГИГИЕНИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА

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

Украинский НИИ медицины транспорта, Одесса

Norms of the contents of heavy metals in man biomediums, which published in various references, differ sometimes on some orders. It produces difficulties at statement of diagnoses. Concrete examples are resulted and the causes of such situation are considered.

Вопросы диагностики металлотороксикозов нередко сопряжены с трудностями определения токсикологической нормы.

В течение ряда лет сотрудники отдела токсикологии Украинского НИИ медицины транспорта проводят количественный анализ крови людей на содержание тяжёлых металлов. Используемые аналитические методы — пламенная и непламенная атомная абсорбция с электротермической атомизацией, а также атомно-абсорбционное определение ртути методом холодного пара — достаточной чувствительны, надёжны и воспроизводимы для решения обозначенных задач. Сотрудники, выполняющие измерения, обладают необходимой квалификацией.

Сравнивая полученные значения содержания металлов в крови человека с опубликованными нормами, мы обратили внимание на то, что в различных литературных источниках соответствующие значения часто различаются между собой, причём иногда весьма значительно. Кроме того, литературные данные о нормальном содержании свинца, железа, таллия, некоторых других элементов порой сильно отличаются от находимых нами экспериментальным путём уровней у взрослых здоровых людей.

Так, полученные нами экспериментально значения содержания железа в цельной крови у жителей Одессы в среднем составляют 450 мг/л; в отдельных случаях при наличии патологии (анемия, послеоперационные состояния и др.) содержание

железа может снижаться до 228 мг/л, или повышаться до 700 мг/л (например, у беременных женщин, получавших препараты железа).

В то же время, в литературе (табл. 1) эти показатели различаются иногда на несколько порядков. Например, 0,365 мг/л - Ю.В.Хмелевский, О.К.Усатенко. Основные биохимические константы человека в норме и при патологии. – К: «Здоров'я» 1984. (тираж 33000 экз.) (минимальное значение).

400-680 мг/л - Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов V-VIII групп: Справ. изд. / А.Л.Бандман, Н.В.Волкова, Т.Д.Грехова и др.; под ред. В.А.Филова и др. Л.: Химия, 1989. 592 с. (максимальное значение)

Такое положение вещей, на наш взгляд, объясняется рядом причин. Во-первых, опечатками и опечатками при подготовке справочных изданий. Порой ошибочные значения перепечатываются другими авторами без проверки; при этом нередки случаи ссылок на явно абсурдные нормы даже со стороны специалистов, занимающихся тяжёлыми металлами. Во-вторых, существует путаница между концентрациями железа в сыворотке и в цельной крови. В-третьих, часто ошибки возникают из-за использования устаревших способов выражения концентраций (мкг%, мг%, г•экв и т.д.) и при приведении их к используемому в настоящее время.

Аналогичная ситуация наблюдается с нормой свинца в крови и моче.

Значения, определяемые нами экспериментально, в крови редко превышают 30 мкг/л, в моче — 10-50 мкг/л. В то же время значения, рекомендуемые как норма, по разным источникам доходят до 500 мкг/л в крови (90, 150, 300, 500 мкг/л) и 150 мкг/л в моче (90, 150).

Вероятно, норма выше 100 мкг/л определялась пределом обнаружения свинца спектрофотометрическими методами и пламенной атомной абсорбцией. Методами ААС с электротермической атомизацией можно достоверно определять содержание свинца на уровне 1 мкг/л.

Для ртути одновременно считаются токсикологической нормой значения 10, 25, 50 мкг/л в крови, 10, 25 мкг/л в моче, в то время как среднепопуляционный уровень ртути в крови одесситов (137 обследованных)  $12,4 \pm 6,7$  мкг/л, а в моче —  $8,3 \pm 3,7$  мкг/л (468 обследованных).

Впрочем, есть исключения. Так точно и однозначно установлена норма для кадмия: 2 мкг/л в моче и 10 мкг/л в крови. Определяемые нами значения укладываются в приведенную норму.

По менее изученным металлам, таким как таллий

(1-й класс опасности), норма вообще не установлена, а рекомендуемое значение  $< 0,3$  мкг/л в цельной крови превышено у 56 % обследованных, поэтому мы считаем нормальной концентрацию  $< 1,0$  мкг/л в цельной крови. Такая норма опубликована на сайте американской фирмы, производящей анализы на тяжелые металлы.

Сложившаяся ситуация не так безобидна, как может показаться на первый взгляд. Следствием может быть постановка неправильного диагноза отравления или микроэлементоза, с назначением лечения, либо с отсутствием медицинской помощи при её необходимости.

Следует согласиться со Штабским Б.М. с соавт. (2002 г.), что только переход на системное гигиеническое нормирование позволит получить репрезентативные регламенты химических веществ в биосредах.