

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Л.В. Батуревич О.М. Вергун

**Клинические аспекты и методы лабораторной оценки
содержания токсичных химических элементов в организме
человека**

Учебно-методическое пособие.

Минск БелМАПО
2015

УДК 615.9:577.118]-036.1-074(075.9)

ББК 52.84я73

Б 28

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
УМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 3 от 03 апреля 2015

Авторы:

Батуревич Л.В. – к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики БелМАПО;

Вергун О.М. – к.б.н., ассистент кафедры фармацевтической технологии и химии УО БГМУ.

Рецензенты:

Шилейко И.Д. – к.м.н., врач лабораторной диагностики централизованной химико-токсикологической лаборатории УЗ «Городской клинический наркологический диспансер» г.Минска.

Боровикова Л.Н. - заведующая клинической химико-токсикологической лаборатории БСМП г.Минска, врач лабораторной диагностики.

Батуревич Л.В.

Б 28 Клинические аспекты и методы лабораторной оценки содержания токсичных химических элементов в организме человека.: учеб-метод. пособие /Л.В. Батуревич, О.М. Вергун – Минск.: БелМАПО, 2015. – с.25.

ISBN 978-985-499-897-8

В учебно-методическом пособии в доступной форме изложена роль микроэлементов в нормальном протекании физиологических процессов в организме человека и механизмы формирования патологических биохимических нарушений в органах и тканях под воздействием высоких доз токсичных химических элементов, приведены референсные значения содержания этих элементов в различных образцах биологического материала.

Предлагаемый в пособии материал полезен специалистам клинической лабораторной диагностики, врачам-токсикологам, врачам-профпатологам и врачам общей практики.

УДК 615.9:577.118]-036.1-074(075.9)

ББК 52.84я73

ISBN 978-985-499-897-8

© Батуревич Л.В., Вергун О.М., 2015

© Оформление БелМАПО, 2015

Содержание

1. Введение_____	4
2. Общая характеристика микроэлементов_____	5
3. Токсичные элементы_____	8
4. Лабораторная диагностика_____	11
5. Значение и лабораторная диагностика Hg, Cd, Pb, As _____	15
6. Ртуть (Hg)_____	15
7. Свинец (Pb)_____	18
8. Кадмий (Cd)_____	19
9. Мышьяк (As)_____	21
10 Литература _____	23

Введение.

Стабильность химического состава организма – одно из обязательных условий здоровья человека. Химический состав организма человека тесно связан с химическим составом окружающей среды. 81 химических элементов таблицы Менделеева обнаружено в организме человека. Роль в организме не всех химических элементов хорошо изучена. В.И. Вернадский отмечает, что любой химический элемент, пройдя биохимический барьер в организме человека, приобретает «биотический вид» и становится биоэлементом. «...Нельзя отрицать биологическую роль ни одного из известных элементов периодической системы Д.И.Менделеева ... всё живое вещество физико-химически едино».

В последнее столетие произошло бурное развитие науки и техники, что привело к изменениям в окружающей среде. Нарушилось равновесие между содержанием химических веществ в окружающей среде и в организме человека, в том числе и микроэлементов, что также послужило одной из причин роста числа и разнообразия болезней за последние десятилетия.

Роль в патологии человека таких токсичных элементов как Hg, Pb, Cd хорошо известна. Употребление продуктов питания, воды, содержащих избыточные количества токсичных элементов приводит к поражению различных органов и систем. Но и избыточное присутствие элементов, эссенциальность для организма животных и человека которых хорошо известна и научно доказана, приводит к токсическим реакциям. Высокая концентрация любого элемента делает его опасным для всего живого. По словам Парацельса «...все есть яд, и ничто не лишено ядовитости, яд от лекарства отличается только дозой».

Лабораторные методы исследования содержания химических элементов в организме человека интенсивно развиваются в современной медицине. Оценка содержания токсических микроэлементов в организме человека является необходимым и важным моментом в современных экологически меняющихся условиях окружающей среды.

Всё это стало причиной написания данного методического пособия.

Общая характеристика микроэлементов.

Для сохранения здоровья и нормального функционирования организма человека необходимо нормальное протекание биохимических реакций. Огромную роль в обменных процессах играют микроэлементы и витамины.

По значимости в обменных процессах и той роли, которую они осуществляют в организме человека, микроэлементы подразделяются на эссенциальные (жизненно важные) и токсические элементы. Отсутствие или недостаток эссенциальных микроэлементов нарушает нормальную жизнедеятельность, развитие или репродуктивную функцию человеческого организма. Избыточное же поступление токсичных элементов вызывает токсические реакции у человека. Дисбаланс таких химических элементов в организме человека может быть причиной инициации мутагенеза, канцерогенеза, тератогенеза. Граница между двумя группами весьма условна. При определённых условиях дозировки и экспозиции эссенциальные элементы вызывают токсические реакции, а токсические элементы обнаруживают свойства эссенциальных. Например, мышьяк при микроконцентрациях оказывает биостимулирующее действие. Следовательно, нет токсичных элементов, а есть токсичные дозы. В малых дозах эссенциальные элементы - лекарство, в больших дозах - яд. Поэтому в настоящее время говорят о группах условно-эссенциальных и условно-токсичных элементов.

Микроэлементы – компоненты древнейшей и сложнейшей физиологической системы, регулирующие жизненные функции на всех этапах развития организма человека. Содержание микроэлементов в организме человека зависит от степени физического развития, пола, возраста, от ряда других биологических параметров. При оценке содержания микроэлементов в организме человека основываются на верхних и нижних уровнях физиологического содержания, так называемые «референтные величины», при которых нет изменений (обнаруживаемых современными методами исследования) в состоянии здоровья человека. Влияние микроэлементов на обмен веществ определяется интервалом концентраций, при которых нормальная реакция обменных процессов обусловлена адаптационными возможностями организма, запрограммированными генотипом в экстремальных условиях геохимической среды. При этом концентрации химических элементов вне этих интервалов соответствуют пороговым значениям концентрации, когда функция гомеостатической регуляции в организме человека нарушается. За этими рамками наблюдаются биологические реакции организма с расширенными адаптационными возможностями или развитие патологии. Для токсических элементов хорошо определена верхняя граница нормы, нижняя граница же чаще всего не определена или размыта.

Механизмы участия микроэлементов в обменных процессах разнообразны и для многих микроэлементов до конца не изучены. Микроэлементы влияют на ферментативные реакции, работу гормонов и нейротрансмиттеров, участвуют в иммунологических реакциях.

В ферментативных реакциях микроэлементы принимают участие в формировании активных каталитических центров, стабилизации белковой молекулы, что влияет на скорость протекания ферментативных реакций. Микроэлементы воздействуют на субстрат, облегчая вступление в ферментативную реакцию, обеспечивают присоединение кофермента к апоферменту путём активации кофермента, выступают в роли связующего звена между ферментом и субстратом с образованием промежуточного соединения. В ряде случаев отмечается сочетание перечисленных выше механизмов. При гормональной регуляции обменных процессов микроэлементы входя в структуру ряда биологически активных веществ, участвуют в синтезе гормонов, в деградации и элиминации гормонов, в действии гормонов на ткани и клетки, участвуют в продукции, активации, пролиферации, дифференцировки и регуляции цитокинов. Микроэлементы имеют важное значение и в иммунных реакциях, выполняя Ко-факторную роль в реализации иммунных ответов, влияя на внутриклеточные рецепторы митохондрий, цитоскелета, лизосом, комплекса Гольджи и эндоплазматического ретикулума, участвуя в регуляции физико-химического состояния мембран, путём воздействия на систему перекисного окисления липидов-антиоксидантов.

Интерпретация изменений содержания химических элементов в биосубстратах затруднена из-за сложных взаимосвязей между микроэлементами в организме человека. Сложные взаимосвязи между химическими элементами определяют особенности клинических проявлений дисэлементозов. Между эссенциальными и токсичными химическими элементами присутствует антагонистический тип взаимодействия. При присутствии токсического элемента в организме, в концентрациях предельно допустимых, и дефицита эссенциальных элементов влияние токсических элементов усиливается.

Для оценки влияния химических элементов на процессы метаболизма информативными являются их соотношения между собой. Соотношения содержания эссенциальных и токсических химических элементов позволяет судить о том, в какой степени влиянию ионов металлов на биохимические процессы противодействуют элементы-антагонисты.

Дефицит, избыток или дисбаланс макро- или микроэлементов называются дисэлементозами.

Выделяют дисэлементозы:

- природные:
- ✓ природные эндогенные:

- * врожденные, в основе которых лежат дисэлементозы матери;
- * наследственные, вызванные патологией хромосом или генов;
- ✓ природные экзогенные, вызванные дисбалансом микроэлементов в объектах окружающей среды.
 - техногенные (промышленные или профессиональные), связанные с промышленным производством в зоне самого производства; соседские - по соседству с производством; трансгрессивные - в значительном отдалении от производства;
 - ятрогенные – при которых дефицит или дисбаланс микроэлементов вызывается лечением или профилактическим приёмом биологически активных добавок, минеральных комплексов, проведением некоторых лечебных процедур (например, диализа).

Избыток химических элементов чаще всего встречается у жителей территорий, на которых имеются металлургические, химические, радиотехнические, стекольные, добывающие и аккумуляторные предприятия, ТЭЦ, скопления автотранспорта.

Токсичные элементы

Токсичные элементы – химические элементы, оказывающие отрицательное влияние на живые организмы, которое проявляется только при достижении некоторой концентрации, определяемой природой организма. Основная причина токсического действия этих элементов связана с блокированием определенных функциональных групп (в частности сульфгидрильных) или же вытеснением из некоторых ферментов ионов металлов, например Cu, Zn. Особой токсичностью и распространенностью отличаются Hg, Pb, Be, Cu, Cd, Cr, Ni, которые конкурируют в процессе комплексообразования с биометаллами. Ионы Hg, Pb, Fe и др. образуют с ионами серы более прочные связи, чем ионы биометаллов. Возникает конкуренция между токсикантами и микроэлементами за лиганд – S – H. Токсические элементы блокируют активные центры ферментов и исключают эссенциальные элементы из процессов метаболизма. Металлы Hg, Pb, Bi, Fe и As называют тиоловыми ядами.

Токсичность определяют как меру любого аномального изменения функции организма под действием химического агента. Токсичность представляет собой сравнительную характеристику. Эта величина позволяет сопоставить ядовитые свойства различных веществ. Необходимые элементы обеспечивают поддержание динамического равновесия процессов жизнедеятельности организма. Токсичные элементы, а также избыток эссенциальных элементов могут вызвать необратимые изменения динамического равновесия биологических систем, приводящие к развитию патологии. Повреждающее действие вещества проявляется на различных структурных уровнях организма: молекулярном, клеточном и др. Наиболее важные аномальные эффекты происходят на молекулярном уровне: ингибирование ферментов, необратимые конформационные изменения макромолекул и как следствие изменение скорости метаболизма и синтеза, возникновение мутаций.

Токсические проявления зависят от концентрации и дозы вещества. Дозы могут быть качественно подразделены на категории по степени возрастания эффекта: 1) без заметных эффектов, 2) стимуляция, 3) терапевтический эффект, 4) токсический или повреждающий эффект, 5) летальный исход. Стимуляцию и терапевтические эффекты известны не у всех токсичных элементов.

Максимальную токсичность проявляют наиболее химически активные частицы, координационно ненасыщенные ионы, к числу которых следует отнести ионы свободных металлов. Снижение электрофильных свойств иона соответственно приводит к снижению его токсического действия на организм. Хелатирование свободных ионов металла лигандами превращает их в устойчивые, более координационно насыщенные частицы, малотоксичные, не способные разрушить

биокомплексы. Они мембранопроницаемы, способны к транспортировке, и выведению из организма.

Итак, токсичность элемента определяется его природой, дозой и молекулярной формой, в составе которой находится элемент. Роль различных химических элементов в загрязнении окружающей среды и возникновении заболеваний, в том числе и профессиональных, в настоящее время активно изучается.

В организме человека есть механизмы поддержания металлолигандного гомеостаза и сохранения чистоты внутренней среды организма.

Механизмы защиты внутренней среды организма:

1. Барьеры.

Барьеры мешают ксенобиотикам проникать во внутреннюю среду организма и жизненно важных органов (мозг, половую систему и др.). Барьеры образованы одно- или многослойными пластами клеток (эпителием). Если ксенобиотик проникает в кровь, то в центральной нервной системе, железах внутренней секреции, его встретят гистогематические барьеры (барьеры между тканью и кровью).

2. Транспортные механизмы.

Транспортные механизмы защиты внутренней среды организма обнаружены во многих органах и системах человека. Наиболее мощные транспортные механизмы находятся в печени и почках. Транспортные механизмы чаще всего представлены белком-переносчиком, опознающим и транспортирующим «вредное» вещество во внешнюю среду. Анионы выводятся одним видом переносчиков, а катионы – другим. Описано более двухсот переносчиков. Но транспортные системы не всемогущи. При высокой концентрации токсичных элементов в крови транспортные механизмы не успевают полностью обезвредить токсичные частицы.

3. Ферментные системы.

Ферментные системы превращают ксенобиотики в соединения, менее токсичные и легче удаляемые из организма. Они катализируют процессы взаимодействия ксенобиотика с молекулами других веществ. Продукты взаимодействия легко удаляются из организма. Наиболее мощные ферментные системы находятся в клетках печени.

4. Тканевое депо.

В тканевом депо могут накапливаться нейтрализованные ксенобиотики и сохраняться длительное время. Данный механизм не является средством полной защиты от ксенобиотиков.

К наиболее токсичным химическим элементам относят тяжёлые металлы. Понятие «тяжелые металлы» не имеет однозначного определения. Некоторые авторы (Э.Н.Левина, М.М.Ворончук) связывают это понятие с высокой атомной массой и относят в группу тяжелых

металлов более 40 элементов с атомной массой свыше 50. В советском энциклопедическом словаре включены в эту группу только цветные металлы с плотностью большей, чем у Fe. Другие исследователи (Е.А.Лужников и др.), к группе тяжелых металлов относят 40 элементов с высокой плотностью (более 6 г/см³).

Из 43 элементов, которые традиционно относят к группе тяжёлых металлов, 10 обладают не только металлическими, но и неметаллическими свойствами. К ним относятся Te (теллур), As (мышьяк), Sb (сурьма), Bi (висмут), Ge (германий), Sn (олово), Pb (свинец), Ga (галлий), In (индий), Tl (таллий).

Металлы, широко используемые в производстве, накапливаются во внешней среде и представляют серьезную опасность с точки зрения их биологической активности и токсических свойств. Представление об обязательной токсичности всех тяжелых металлов весьма ошибочно, поскольку в эту группу попадают Cu, Zn, Mo, Co, Mn, Fe. Эти элементы являются составной частью ферментативных систем. Они участвуют в жизненно важных процессах. Недостаток или полное их отсутствие губительно сказывается на организме. В данном случае использовать термин «тяжелые металлы» можно лишь тогда, когда речь идет о высоких концентрациях указанных выше элементов.

Однако существует группа металлов, за которыми закрепилось только одно определение – «тяжелые», т.е. токсичные. Это Hg, Cd, Pb и As или, как их называют отдельные авторы, «большая четверка». Среди названных металлов особенно ядовиты для всего живого являются Hg и Cd. «Большая четверка» порождает и большие экологические проблемы.

Сегодня эти металлы добывают в промышленных масштабах, широко используют в промышленности, в результате чего тяжёлые металлы попадают в окружающую среду. Попадая в организм, они аккумулируются в тканях и органах. Даже малое количество тяжелых металлов потенциально токсично. Считается, что тяжелые металлы способствуют развитию таких заболеваний, как рак, высокое артериальное давление, синдром хронической усталости.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Методы лабораторной диагностики количественного анализа содержания в организме человека токсичных элементов подразделяются на две группы:

1) методы, изучающие изменения концентраций соответствующих биохимических показателей, характеризующих биохимические реакции и процессы, куда вовлечены токсичные элементы.

Например: избыточное присутствие в организме Cd сопровождается увеличением β -микроглобулинов в моче, избыточное присутствие в организме Pb сопровождается появлением базофильной зернистости в эритроцитах, выявление копропорфирина и аминолевулиновую кислоты в суточной моче и т.д.

2) прямые методы определения содержания химических элементов в организме и тканях человека.

Прямые методы лабораторного анализа содержания токсичных элементов в организме человека.

Прямое определение повышенного содержания токсичных элементов в организме человека осуществляется с помощью различных физико-химических методов, относящихся к оптическому методу анализа - спектрофотометрии (атомно-абсорбционная спектрофотометрия, атомно-эмиссионная спектроскопия и др.).

При прямом определении содержания химических элементов выполняется процедура количественного выделения элементов из образцов биологических проб - минерализация.

В основе методов минерализации лежит разрушение биопробы, полное окисление и удаление органических частей. Процесс минерализации называют «озоление». Различают минерализацию методом «сухого» озоления и «мокрого» озоления.

К «сухому» озолению относят сжигание; к «мокрому» озолению – жидкофазное окисление смесями кислот.

- «Сухое» озоление.

Метод «сухого» озоления прост и доступен, но при этом могут частично теряться атомы Cs, Ga, Hg, Rb. Производят сжигание биоматериала при $t=400-6000^{\circ}\text{C}$ в течении 2-х часов. Полученный после сжигания остаток растворяют в концентрированной HNO_3 . При определении Pb, Cd температура «озоления» не должна превышать 450°C из-за возможной потери определяемого элемента.

Для «сухого» озоления используют кварцевую, стеклоуглеродную лабораторную посуду (чашки, тигли).

- «Мокрое» озоление.

При методе «мокрого» озоления проводят окислительное разложение пробы с использованием соответствующих реагентов (окислители: HNO_3 , H_2O_2 , HClO_4 и т.д.) под давлением (в автоклавах, тefлоновых бомбах, установках микроволнового разложения).

Оба метода быстрые, позволяют полностью разрушить биокомплексы и получить малые объемы минерализатов.

Метод «мокрого» озоления чаще используют для определения микроэлементов в различных биопробах (кровь, моча, волосы, ногти т.д.).

Этапы пробоподготовки при «мокром» озолении представлены на рисунке 1.

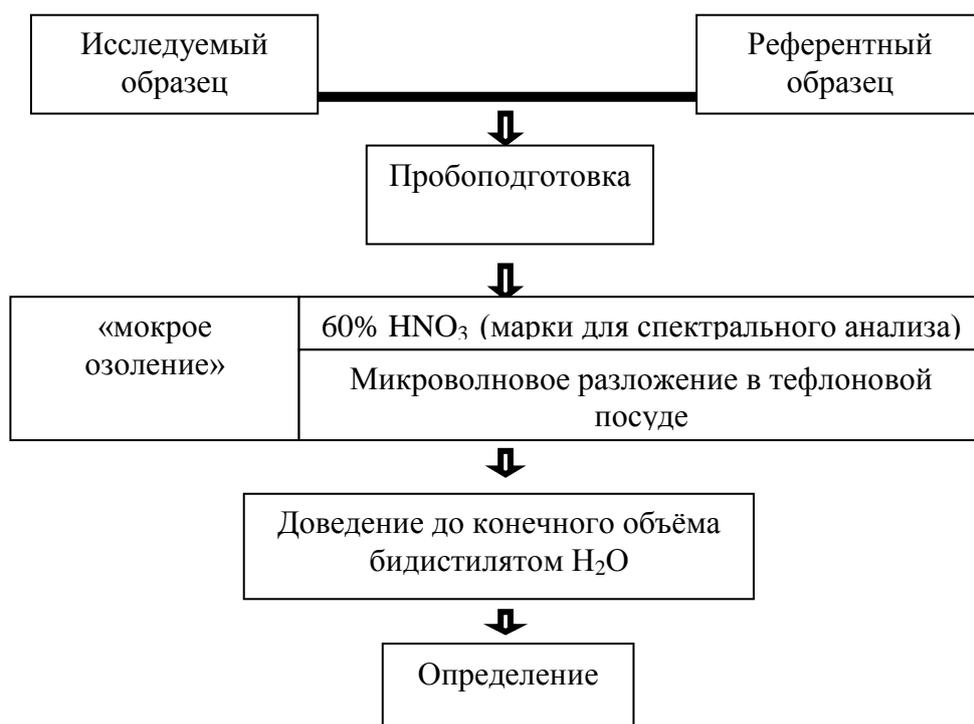


Рисунок 1 – Процедура количественного выделения элементов из всех типов биологических проб, выполняемая методом «мокрого озоления» (пробоподготовка)

[Скальная М.Г., Демидов В.А., Скальный А.В., 2007]

Атомно-абсорбционная спектроскопия (ААС)

Атомно-абсорбционная спектроскопия (ААС) основана на поглощении излучения определённой длины волны свободными атомами исследуемого образца. При ААС регистрируются спектры поглощения атомов определенного элемента при прохождении этого излучения через пробу исследуемого образца. В качестве источника излучения используют мощные лампы с полым катодом, которые излучают резонансное излучение, избирательно поглощаемое только одним элементом. Для перевода пробы исследуемого материала в газообразное состояние применяются горелки и форсунки. Выделение определенной области спектра осуществляется монохроматором, а регистрация излучения

фотоумножителем. Подаваемый в модулятор раствор анализируемой пробы, содержащий исследуемый элемент, распыляется с помощью воздуха (или O_2 или N_2O) и смешивается с газом (пропан, ацетилен) или сжигается в графитовой печи в пламени горелки. Содержащиеся в пробе исследуемые элементы переходят в газообразное состояние, образуя отдельные атомы (атомный пар). Число возбужденных атомов увеличивается с ростом температуры. Чувствительность определения может быть повышена при применении более горячего пламени или других более эффективных способов атомизации проб, например использование графитовой кюветы, лазеров и т. д. Начальная интенсивность резонансного излучения I_0 уменьшается до I за счёт избирательного поглощения резонансного излучения определённым элементом.

Величина поглощения резонансного излучения пропорциональна числу атомов, находящихся в поглощающем слое. Зависимость между ослаблением интенсивности излучения источника света (I) и концентрацией вещества (c) описывается известным законом Бугера-Ламбера-Бера: $\lg(I_0/I) = kbc$, где I_0 - интенсивность резонансного излучения, I - интенсивность излучения прошедшего сквозь поглощающий слой, k - коэффициент поглощения света, c - концентрация поглощаемого компонента, b - толщина поглощающего слоя.

Метод применяется для определения микроэлементов, в том числе и токсичных, в любом биосубстрате человека после предварительной минерализации (разрушение биоматериала).

Достоинства метода: высокий предел обнаружения 10^{-5} - $10^{-6}\%$, низкая погрешность $3^{-10}\%$

Недостатки метода: невозможность многоэлементного анализа.

Атомно-эмиссионная спектроскопия.

Плазма – светящийся газ, в котором более 1% атомов и молекул ионизированы. Способность взаимодействовать с магнитными полями позволяет связать ее с источником высокочастотной энергии.

Достоинства конфигурации атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивной связанной плазмой (АЭС ИСП), по сравнению с ААС в температуре при исследовании образца (от 8000 до 10000 С), что позволяет достичь высокой степени ионизации, и создает возможность для определения большинства элементов.

Достоинства метода: высокий предел обнаружения (10^{-7} – 10^{-3} г/мл), высокая воспроизводимость, возможно определить до 70 элементов одновременно, использование как водных так и органических растворителей.

Использование АЭС-ИСП с масс детектором понижает предел обнаружения еще на два порядка.

Недостатки метода: спектральные помехи, дорогостоящее оборудование, необходимость участия высококвалифицированных специалистов. В большинстве методов в системе ввода пробы используют жидкий образец, ряд элементов дает совпадающие спектры, углерод имеет характеристические спектры во многих областях.

Кроме этих аналитических методов используют нейтронно-активационный, лазерный, спектрографический и рентгенофлуоресцентный методы исследования *in vivo* (при определении в живых костных тканях). Основные методы, используемые для определения содержания микроэлементов в организме человека, представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Аналитические методы, используемые для определения содержания микроэлементов в биосубстратах

Методы	Характеристика
атомно-абсорбционная спектроскопия (ААС)	обладают высокой чувствительностью; позволяют определить один химический элемент в пробе
атомно-эмиссионная спектроскопия (ИСП-АЭС)	обладают высокой чувствительностью; делают возможным определение более 20 химических элементов в биосубстратах одновременно
масс-спектрометрия (ИСП-МС)	
нейтронно-активационный лазерный спектрографический рентгенофлуоресцентный	возможность определить концентрацию химических элементов <i>in vivo</i>

[Скальный А.В., 2003]

Многоэлементный анализ имеет неоспоримое преимущество по сравнению с определением лишь одного химического элемента в биосубстрате.

Значение и лабораторная диагностика Hg, Cd, Pb, As.

Ртуть (Hg) [атомный номер 80, атомная масса 200,59; степени окисления 2,1; плотность 13,546 г/см³]

Hg - это единственный металл, который при нормальных условиях находится в жидком агрегатном состоянии. Hg испаряется при комнатной и нулевой температуре. С увеличением температуры и поверхности испарения содержание паров Hg в воздухе возрастает. Hg не имеет запаха, органолептически присутствие ее в воздухе не выявляется.

Основными источниками поступления Hg в атмосферу является промышленное загрязнение (электротехническая и химическая промышленности, производство целлюлозы и бумаги), использование в сельском хозяйстве пестицидов, фунгицидов, использование Hg в медицине (в некоторых слабительных средствах, антисептиках, мазях). Наиболее часто встречается отравление сулемой (HgCl₂).

Hg относят к токсичным элементам. У здорового человека в организме Hg присутствует в следовых концентрациях, 70% которых депонируется в жировой и мышечной ткани.

Токсичность данного химического элемента усиливается при следующей последовательности: элементарная металлическая Hg → ионизированная неорганическая Hg → органическая Hg (образованная в донных отложениях морей, озёр и водоёмов).

Hg оказывает токсическое воздействие на органы и ткани особо богатые липидами: почки, нервную систему и др. Металлическая Hg попадает в организм человека в виде паров при вдыхании воздуха, содержащего пары ртути; органическая Hg хорошо абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. В крови Hg транспортируется в эритроцитах (связывается с гемоглобином). Выводят неорганическую Hg из организма человека почки с мочой. Период полувыведения составляет около 60 суток, органическая же Hg попадает с желчью в желудочно-кишечный тракт. Часть органической Hg из желудочно-кишечного тракта реабсорбируется и вновь попадает в кровь, благодаря чему, органическая Hg длительное время сохраняется в организме человека.

Токсическое действие Hg связано со взаимодействием её с сульфгидрильными и дисульфидными группами белков, что меняет их структуру, а значит свойства и функциональную активность. Hg является антагонистом в метаболических процессах по отношению к Mg, Fe, Cu, Zn, I, Li, Co и другим эссенциальным элементам. Клинические проявления токсического действия Hg связаны с нарушением работы серосодержащих белков, вытеснением указанных микроэлементов из биохимических процессов и нехваткой эссенциальных микроэлементов. При попадании Hg в желудочно-кишечный тракт происходит подавление нормальной микрофлоры кишечника. Потенциальные проблемы возникают и со стороны ЦНС, ЖКТ и эндокринной систем.

Различают острое отравление и хроническое отравление Hg (меркуриализм).

Острые отравления в производственных условиях встречаются крайне редко. Они могут возникать в исключительных случаях (взрыв гремучей Hg, аварии, сопровождающиеся большим выделением Hg в воздух рабочего помещения).

Клиническая картина острого отравления.

Для Hg характерно быстрое проникновение в организм и выделение. Ведущие симптомы связаны с изменениями в слизистых оболочках рта, желудочно-кишечного тракта, в почечной ткани. При попадании Hg в организм интоксикация развивается бурно. Внезапно появляются резкая слабость, адинамия, головная боль, тошнота, рвота, ощущение металлического вкуса во рту, слюнотечение, боли в животе, иногда кровавые поносы. Типичные симптомы — язвенный стоматит и гингивит, который появляется к концу первых или в начале вторых суток интоксикации. Появляется полиурия, сменяющаяся анурией. Последствиями острой интоксикации могут быть хронические поражения почек, хронический колит, поражения печени, а также стойкая астения. После своевременно проведенного лечения возможно полное выздоровление. Смерть чаще всего наступает от почечной недостаточности.

Хроническое отравление.

Хронические отравления металлической ртутью описаны на ртутных рудниках и заводах, при производстве и ремонте измерительных приборов, электронной аппаратуры, ртутных выпрямителей, насосов.

Hg обладает способностью депонироваться в различных органах (печень, почки, селезенка, мозг, сердце) и оказывает воздействие на организм, периодически поступая из депо в ток крови. У работающих в условиях длительного контакта с Hg возникает хроническое отравление. Особое значение в формировании хронической интоксикации имеют состояние компенсаторно-приспособительных реакций организма, индивидуальная чувствительность к Hg, время воздействия и доза. Клиническая симптоматика хронической интоксикации развивается постепенно и отличается преимущественным поражением нервной системы.

Клиническая картина хронического отравления.

В зависимости от степени выраженности патологического процесса в клиническом течении хронической ртутной интоксикации различают 3 стадии:

- начальную (функциональную),
- умеренно выраженных изменений,
- выраженную.

Начальная стадия.

Стадия «крутой неврастении» отличается малосимптомностью и быстрой обратимостью. Клинические проявления нарастают постепенно. Наблюдаются общее недомогание, головная боль, плаксивость, снижение памяти, нарушение сна, тревожный ночной сон (прерывистый, с устрашающими сновидениями), днем сонливость. Наблюдаются неприятные ощущения металлического вкуса во рту, обильное слюнотечение, диспептические расстройства. У больного наблюдается эмоциональная неустойчивость, вегетативные нарушения. Отмечается дрожание верхних и нижних конечностей, повышенная саливация и кровоточивость десен, гингивита и стоматита, сосудистые нарушения.

Стадия умеренно выраженных изменений.

На этой стадии отмечается астеновегетативный синдром (слабость, упорные головные боли, бессонница, повышенная раздражительность, плаксивость, склонность к депрессивным реакциям), неуверенность в себе, эмоциональная лабильность, эндокринно-вегетативные дисфункции, нарушения в сердечно-сосудистой системе (тахикардия, артериальная гипертензия), изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (гастриты, колиты), в крови — лимфоцитоз, моноцитоз, реже - анемия, лейкопения, в моче - следы белка и т.д.

Стадия выраженных изменений.

При прогрессировании патологического процесса развиваются стойкие органические изменения. Появляются упорные головные боли без четкой локализации, постоянная бессонница, нарушение походки, слабость в ногах, состояние страха, депрессии, снижение памяти и интеллекта, возможны галлюцинации.

Содержание Hg оценивается в цельной крови (органическая Hg), моче (неорганическая Hg), волосах (ретроспективная оценка за длительный период времени).

Основными современными методами определения Hg в биоматериале является атомно-абсорбционная и масс-спектрометрия.

Таблица №2

Референтные значения содержания Hg в биосредах.

Цельная кровь	0,6 – 59,0 мкг/л [3,0 – 294 нмоль/л]
Плазма/сыворотка	1,0-5,8 мкг/л [5,0-28,9 нмоль/л]
Эритроциты	3,3-15,0 мкг/л [16,5-74,9 нмоль/л]
Моча	<20 мкг/л [0,10 ммоль/л]
Волосы	<15,0мкг/г сухой массы [<75нмоль/г сухой массы]
Токсическая доза в моче	>150 мкг/л [0,75 ммоль/л]
Летальная доза в моче	>800 мкг/л [4,00 ммоль/л]

[Туз Н., 2003]

Свинец (Pb) [атомный номер 82; атомная масса 207,19; степень окисления 2 и 4; плотность 11,34 г/см³].

Pb - тяжёлый металл, широко распространён в повседневной жизни человека. 2% массы земной коры приходится на Pb. Повышенное использование в промышленности Pb в последние сто лет привело к появлению среди рабочих заболеваний, связанных с отравлением Pb.

Неорганические соли Pb попадают в организм человека через желудочно-кишечный тракт и легкие, органические соли Pb могут абсорбироваться через кожу. Поступление Pb в организм через желудочно-кишечный тракт ($\approx 10\%$ от поступившей дозы) увеличивается при дефиците Fe, Ca и Zn.

95% поступившего Pb в организм человека транспортируется эритроцитами и лишь 5% в плазме крови находится в связанном состоянии с фосфатами, белками и органическими кислотами.

До 80-90% поступившего в организм Pb депонируется в костной ткани в кристаллах гидроксиапатита, где биотоксикант относительно неактивен, остальная часть обнаруживается в мягких тканях, главным образом в почках и головном мозге. Выведение Pb из организма происходит через желудочно-кишечный тракт с каловыми массами (80-90%) и через почки с мочой (10%). Период полувыведения Pb из мягких тканей и крови составляет 24-40 дней, из костей - 104 дня.

Pb, попадая и накапливаясь в организме человека, поражает центральную нервную систему, систему кроветворения, желудочно-кишечный тракт и другие органы и системы. Pb как и Hg относится к тиоловым ядам: взаимодействуя с ионами S в сульфгидрильных группах, нарушает работу белковых комплексов в организме человека. Влияние Pb на обменные процессы в организме человека усиливается при дефиците Ca, P и Fe. Клинические проявления отравления Pb во многом определяются нарушением в работе многих ферментов.

При отравлении Pb снижается синтез гема и α -цепи глобина, нарушается включения Fe в молекулу протопорфирина. Всё это приводит к развитию сидеробластных анемий и увеличению содержания аминолевулиновой кислоты в моче. Повышение протопорфирина и копропорфирина в моче является неспецифическим показателем отравления Pb. Повышение в моче протопорфирина и копропорфирина наблюдается и при острой порфирии, и тирозинемии.

Сидеробластная анемия при свинцовой интоксикации характеризуется резким увеличением количества кольцевидных сидеробластов в костном мозге, снижением концентрации гемоглобина в крови, гипохромией в периферической крови с выраженным анизо- и пойкилоцитозом. В периферической крови появляются мишеневидные эритроциты, содержащие базофильную зернистость, вследствие подавления активности фермента 5-нуклеотидазы.

Хроническая свинцовая интоксикация носит название сатурнизм. Токсические эффекты свинца различны у детей и у взрослых. Отравление Pb у взрослых обычно характеризуется болями в животе, анемией, поражением почек, головной болью, периферической невропатией. Энцефалопатия у взрослых развивается редко.

Отравление Pb у детей проявляется анемией, болями в животе и, что наиболее важно, поражением центральной нервной системы. Как ферментный яд, Pb в большей степени влияет на чувствительные развивающиеся ткани, чем на ткани со стабильным метаболизмом.

Лучшим индикатором свинцовой интоксикации является исследование содержания этого токсического элемента в цельной крови, но возможно использовать в качестве биосубстрата мочу. В качестве исследуемого материала возможно использовать волосы.

Дополнительными тестами, подтверждающими отравление Pb, являются обнаружение базофильной зернистости в эритроцитах, выявление копропорфирина и аминолевулиновой кислоты в моче.

Аминолевулиновая кислота определяется в суточной моче. Концентрация аминолевулиновой кислоты повышается при достижении до определённого уровня концентрации Pb в крови. Этот тест не является высокочувствительным методом индикации свинцовой интоксикации.

Таблица №3

Референтные значения содержания Pb в биосредах.

Цельная кровь	< 25 мкг/100мл [$< 1,21$ мкмоль/л]
Моча	<80 мкг\л [$< 0,39$ мкмоль/л]
волосы	<70 мкг/г сухой массы [$<0,34$ мкмоль/г сухой массы]
Токсическая доза в цельной крови	>100 мкг/100мл [$> 4,83$ мкмоль/л]

[Тиц Н., 2003]

Кадмий (Cd) [атомный номер 48; атомная масса 112,4; степень окисления 2; плотность 8,65 г/см³].

Cd - серебристо-белый металл постоянно присутствует в организме человека.

Cd в больших количествах используется в сталелитейном производстве для изготовления легкоплавких сплавов, в производстве щелочных аккумуляторов, образуется при сжигании различных отходов. Соли Cd применяются для производства красок. Табачный дым содержит очень высокие концентрации Cd, 50% которого адсорбируется в легких.

Cd поступает в организм через желудочно-кишечный тракт с загрязненными пищевыми продуктами и через лёгкие с табачным дымом и накапливается в легочной ткани.

Более 95% токсиканта в крови транспортируется в эритроцитах. В организме человека депонируется Cd в костной ткани, железах внутренней секреции, почках.

Выделяется Cd очень медленно, преимущественно через желудочно-кишечный тракт и частично почками.

Соединения Cd высокотоксичны, оказывают сильное раздражающее действие на органы дыхания и желудочно-кишечный тракт, преимущественно поражают центральную нервную систему, печень, почки, а также нарушают фосфорно-кальциевый обмен, что приводит к развитию остеопороза. Абсорбция Cd может возрасти при наличии дефицита Ca и Fe.

В эритроцитах и мягких тканях Cd связывается с металлотioniном - белком с низкой молекулярной массой. Металлотioniн содержит большое число свободных сульфгидрильных групп и выполняет защитную функцию. При однократном воздействии большими количествами Cd происходит перенасыщение металлотioniна и снижение его защитной эффективности. Биологический период полувыведения Cd составляет около 20 лет. В почках связанный с металлотioneином Cd фильтруется в клубочках и затем реабсорбируется в проксимальных канальцах нефрона. В малых дозах Cd в метаболических процессах является синергистом по отношению к Zn. Незначительные дозы Cd стимулируют работу гипофиза и влияют на работу половых желёз (стимулирует овуляцию).

Острое отравление

При остром отравлении Cd появляются боли в области лба, головокружение, тошнота, бледность, боль в подложечной области, сладкий вкус во рту. Развивается картина острого трахеобронхита и разлитого бронхиолита с приступами болезненного судорожного кашля с мокротой, сильной одышкой и цианозом. Развивается токсическая бронхопневмония (нередко геморрагическая) и отек легких. При пероральном отравлении Cd наблюдается картина тяжелого пищевого отравления с развитием тошноты, рвоты, болей в животе, поноса, коллапса. Смерть возможна в течение первого часа.

Хроническое отравление

Хронический кадмиоз как эндемическое заболевание было впервые зарегистрировано в Японии в 1946 г. и известно под названием «болезнь итай-итай» («ой-ой», «ох-ох»). В настоящее время хронические формы кадмиоза могут наблюдаться у рабочих, контактирующих с Cd на производстве, и проявляются кадмиевым ринитом с потерей обоняния, желто-золотым кольцеобразным окрашиванием десен в области шейки зуба («кадмиевая кайма»), кадмиевой нефропатией с типичной протеинурией, нейротоксическим синдромом (приступы головных болей, головокружений, тремор, усиление коленного рефлекса), болями в области сердца, болями в суставах, сухостью в горле, сладковатым вкусом во рту, жаждой, приступами болей в области желудка, тошнотой. Хронический

кадмиоз характеризуется откладыванием Cd в проксимальных отделах почечных канальцев, в результате чего нарушается фильтрационно-реабсорбционная функция почек. Повышенная потеря минеральных компоненты кости приводит к развитию гиповитаминоза Д и остеопороза. Кадмиевая остеомалация характеризуется деформацией скелета с заметным уменьшением роста, утиной походкой, болями в пояснице и мышцах ног (ой-ой), переломами костей даже при кашле, гипохромной анемией (угнетение всасывания Fe и Co).

Характерно выделение с мочой белка, увеличение количества аминокислот и мочевой кислоты. В периферической крови нередко умеренная гипохромная анемия или увеличение числа эритроцитов и гемоглобина (компенсаторная реакция на развивающуюся кислородную недостаточность). Резкое увеличение СОЭ (до 70 мм/ч). Отмечена предрасположенность к туберкулезу. При выраженной форме хронической интоксикации прогноз неблагоприятный. Cu, Zn, Fe и Co являются антагонистами с Cd на уровне поступления в организм человека.

Необходимо выделить три лабораторных теста определения содержания Cd в организме человека: в цельной крови, моче, волосах. Вспомогательным тестом по определению содержания Cd в организме человека является уровень β -2- микроглобулина в моче. В норме в моче выявляются следовые количества β -2- микроглобулина. При токсическом воздействии Cd на почечную ткань β -2- микроглобулина выявляется в разовой порции мочи. В-2- микроглобулина - это низкомолекулярный белок, присутствующий на поверхности ядросодержащих клеток в качестве лёгкой цепи антигена главного комплекса гистосовместимости (HLA).

Таблица №4

Референтные значения содержания Cd в биосредах.

Цельная кровь	
некурящие	0,3-1,2 мкг/л [2,7-10,7 нмоль/л]
курящие	0,6-3,9 мкг/л [5,3-34,7 нмоль/л]
Моча	0,5-4,7 мкг/л [4,4-41,8 нмоль/л]
Токсическая доза	100-3000 мкг/л [0,9-26,7 мкмоль/л]

[Тиц Н., 2003]

Мышьяк (As) [атомный номер 33, атомная масса 74,9216; степень окисления 5, 3; плотность 5,72 г/см³].

As - сильнейший тиоловый яд. В природе As существует в виде ряда токсичных и малотоксичных соединений. Малотоксичными являются неорганические соединения трех- и пятивалентного As. С увеличением валентности токсичность увеличивается. Малотоксичны и органические соединения.

Данный элемент относится к условно-токсичным элементам. В малых концентрациях As присутствует в организме человека и участвует в иммунных и эндокринных реакциях. В крови мышьяк концентрируется в эритроцитах, где он связывается с молекулой гемоглобина. As присутствует в почках и печени, в легких и селезенке, в коже и волосах (As имеет высокое сродство к кератину); сравнительно мало - в спинномозговой жидкости, головном мозге (главным образом гипофизе), половых железах и других. Мышьяк участвует в окислительно-восстановительных реакциях: в окислительных реакциях с углеводами, в реакциях брожения, в реакциях гликолиза.

При остром отравлении As выделяют желудочно-кишечную и паралитическую формы.

Клиническая картина желудочно-кишечной формы острого отравления развивается при пероральном поступлении яда. При данной форме возникает металлический вкус во рту, боли в животе, неукротимая рвота, холероподобный стул, сильное обезвоживание организма, тяжелые нарушения сердечно-сосудистой и нервной систем. Смерть наступает чаще от почечной недостаточности.

При паралитической форме преобладают симптомы поражения центральной нервной системы: потеря сознания, судороги, паралич центров дыхания и кровообращения.

При хроническом отравлении наблюдаются симптомы общей интоксикации: желудочно-кишечные расстройства (рвота, понос, тенезмы, боли в животе) и различные катаральные явления (конъюнктивит, ларинготрахеобронхит и др.). Иногда повышается температура. Наблюдаются начальные симптомы полиневрита - парестезии, боли в дистальных отделах конечностей. Постепенно нарастают чувствительные и двигательные расстройства, появляются трофические нарушения кожи, ногтей, волос, десен, нарушения со стороны центральной нервной системы.

As способен накапливаться в организме (в ногтях, волосах, печени, плоских костях) и длительное время сохраняется в трупных тканях.

Исследование мочи и крови может не выявить отклонений от нормы, несмотря на выраженную интоксикацию As. Иногда повышение уровня As в моче наблюдается после употребления в пищу морепродуктов. As не обнаруживается в крови и моче позднее 14 дней с момента контакта.

Таблица №5

Референтные значения содержания As в биосредах.

Сыворотка крови	1,7-15,4 мкг/л (0,02-0,20 мкмоль/л)
Моча	5-50 мкг/сут (0,067-0,665 мкмоль/сут)
Волосы	< 65 мкг/100г сухого вещества (<8,65нмоль/г.сух.в. Уровень токсичности 3 мкг/г.сух. в.

[Туз Н., 2003]

Литература

1. Are cadmium effects on plasma gonadotropins, prolactin, ACTH, GH and TSH levels, dose-dependent? / L.Anunciacion, A.I.Pilar Cano // Bio.Metals.– 2003. – N 16.– P. 243–250.
2. Pubertal and postpubertal cadmium exposure differentially affects the hypothalamic-pituitary-testicular axis function in the rat / A.Lafuente [et al.] //Food Chem Toxicol. – 2000.– N 38.– P. 913–923.
3. Атомно-абсорбционный анализ в санитарно-гигиенических исследованиях: методическое пособие / под ред. Л.Г.Подуновой. – Издат, «Чувашия».–Москва,1997.–210с.
4. Биоэлементы в медицине: учебное пособие/А.В.Скальный, И.А.Рудаков. – Издат. Дом «ОНИКС21 век».: Мир.– М.,2004.– 272с.
5. Генетика и диагноз / В.Н.Ростовцев.– Мн.:изд. «Университетское», 1986.– 190с.
6. Его величество магний (клиническая информация): методическое пособие для врачей и студентов / О.А.Громова.–Москва,2000.–52с.
7. Иммунофармакология микроэлементов / А.В.Кудрин [и др.]– Изд. КМК.– Москва, 2000.– 537с.
8. Клиническая руководство по лабораторным тестам / под ред. Н.Тица; ред. русского издания В.В.Меньшиков.– ЮНИМЕД-пресс.– Москва, 2003.– 960с.
9. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение): практическое руководство для врачей и студентов медицинских вузов /А.В.Скальный.– Изд. КМК.– Москва,1999.– 96с.
10. Микроэлементозы человека / А.П.Авцын [и др.]–«Медицина».– Москва, 1991.– 496с.
11. Микроэлементозы и факторы экологического риска /С.А.Рустамбекова, Т.А.Барабошкина – «Логос».– Москва, 2006.– 109с.
12. Минеральный обмен. / Ю.И.Москалёв.– «Медицина».–Москва, 1985.– 288с.
13. Основы здоровья / В.Н.Ростовцев – Мин.: Минсктиппроект, 2002.– 110с.
14. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р.М.Баевский, А.П.Берсенева.– Медицина.–М., 1997.– 236 с.
15. Патологическая физиология и биохимия: учебное пособие для вузов / Коллектив авторов.– Изд. «Экзамен».– М.,2005.– 420с.
16. Проблемы донозологической диагностики функционального состояния организма школьников. Научно-методические основы формирования физического и психического здоровья детей и молодёжи /

А.П.Берсенева //Мат.3-й Всероссийской конференции.– Екатеринбург, 2006.–С.28–30.

17.Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии /Р.М.Баевский.– Медицина.–М., 1979.–296 с.

18.Радиация, микроэлементы, антиоксиданты и иммунитет /А.В.Скальный, А.В.Кудрин.– Лир. Макет.– М., 2002.– 457с.

19.Химические элементозы в физиологии и экологии человека /А.В.Скальный.– Издательский дом «ОНИКС 21 век»: Мир, 2004.– 216с.

20.Химия биогенных элементов: конспект лекций по общей химии / А.В. Жолнин.–Из 2-е.,перераб. и доп.– Челябинск,2001.[электронные ресурсы].–Режим доступа:<http://www.medpulse.h1.ru/Medjourm/HTML/Biogen.htm> Дата доступа: 21.08.2008.

21.Чрескожная диагностика и терапия микроэлементозов /Е.С.Вельховер.– «Медицина».–Москва, 2004.– 174с.

22.Элементный статус подростков 15–18 лет с артериальной гипертензией и способы коррекции его нарушений: автореф.дис. на соискание учёной степени док. мед. наук: 14.00.09–педиатрия / Т.Р.Гришина; Ивановская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию.– Иваново,2007.–39с.

Учебное издание

Батуревич Людмила Викторовна
Вергун Ольга Михайловна

**Клинические аспекты и методы лабораторной оценки
содержания токсичных химических элементов в организме
человека.**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Л.В. Батуревич

Подписано в печать 23. 12. 2014. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,56. Уч.- изд. л. 1,14. Тираж 50 экз. Заказ 145.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.

