

МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТЫ КАК МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ ЭНДОТОКСИКОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И СОРБЦИОННОЙ КОРРЕКЦИИ

© 2011 Н.Е. Гельфонд¹, Е.В. Старкова^{1,2}, В.В. Греф¹, О.В. Шуваева^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии, г. Новосибирск

² Новосибирский государственный университет

Поступила в редакцию 05.10.2011

В эксперименте на крысах моделировали длительную свинцовую интоксикацию. С помощью многоэлементного анализа изучена динамика распределения микро- и макроэлементов в сыворотке крови и лимфе животных в условиях хронической интоксикации солями свинца и на фоне сорбционной коррекции. Показано, что лимфатическая система в целом играет существенную роль в перераспределении и транспорте макро- и микроэлементов в жидкостях организма. Установлено, что энтеральное применение наноуглеродного минерального сорбента НУМС способствует снижению концентрации свинца в исследуемых биосубстратах, но не оказывает избирательного действия по отношению к эссенциальным макро- и микроэлементам.

Ключевые слова: *микро и макроэлементы, сыворотка, лимфа, сорбент, свинец*

Конец 20-го столетия был ознаменован пониманием глобальности имеющихся экологических проблем. Ежегодно человечество синтезирует десятки тысяч новых химических соединений, которые контактируют с человеком, вторгаются в его обменные процессы [1]. Почвы загрязнены ядохимикатами и продуктами радиоактивного распада. Вода в верхних водоносных слоях содержит в растворенном виде тяжелые металлы, причем нередко в концентрациях, превышающих предельно допустимые. Длительное действие на организм вредных химических веществ, даже в предельно допустимых концентрациях, проникновение их во внутреннюю среду, приводит к нарушению адаптационных, барьерно-детоксикационных и выделительных систем, что сопровождается накоплением токсических соединений в жизненно важных органах и тканях и значительно повышает риск нарушения нормальных биохимических и биологических основ жизнедеятельности организма.

Тяжелые металлы занимают второе место (после пестицидов) среди главных загрязнителей среды обитания. Их концентрации в биосфере в 30-600 раз превышают фоновый уровень. Свинец является основным антропогенным токсичным элементом из группы тяжелых металлов

Гельфонд Наталья Евгеньевна, кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник. E-mail: gelfn@yandex.ru

Старкова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник

Греф Виктор Викторович, аспирант

Шуваева Ольга Васильевна, доктор химических наук, старший научный сотрудник

для всех регионов России [2]. Это связано с высоким индустриальным загрязнением и выбросами выхлопных газов автомобильного транспорта, работающего на этилированном бензине. От 5% до 30% населения в различных регионах России страдают от избытка свинца. По современным токсикологическим оценкам этот элемент причисляется к первому классу чрезвычайно опасных веществ. Длительный контакт даже с его подпороговыми количествами приводит к дизадаптивным процессам, которые в дальнейшем реализуются в патологические состояния, напрямую связанные с нарушениями в минеральном обмене [3]. Известно, что лимфатическая система, обеспечивая транспорт макро- и микроэлементов из внутриклеточного и интерстициального секторов, играет важную роль в поддержании биоэлементного гомеостаза [2, 4], однако состав биометаллов лимфы и их значение при хронической интоксикации тяжелыми металлами и свинцом, в частности, не изучены. Одним из перспективных направлений биоэлементной медицины является исследование способов коррекции нарушенного биоэлементного гомеостаза, а именно, при энтеральном применении различных сорбентов с доказанной сорбционной емкостью.

Цель исследования: сравнительное изучение состояния обмена макро- и микроэлементов в организме при хронической интоксикации солями свинца и на фоне использования сорбентов с помощью многоэлементного анализа сыворотки крови и лимфы.

Материалы и методы. Исследование проведено на 80 экспериментальных животных: крысы-самки популяции Вистар репродуктивного возраста, весом 300-400 гр. Эксперимент проводили в соответствии с правилами гуманного обращения с животными [5]. Забор материала у животных проводился под эфирным наркозом. Объекты исследования – периферическая кровь и центральная лимфа. Моделирование хронической экзогенной интоксикации проводилось на животных посредством энтерального введения раствора ацетата свинца ежедневно в дозе 20 мг/кг веса в течение 18 суток [6]. Сорбент НУМС вводился также энтерально из расчета на вес животного в течение 14 суток (с 4 по 18 день введения ацетата свинца). Ранее показано, что сорбенты в комплексе методов дренажа интерстиция, обладают выраженными лимфокорректирующими и лимфостимулирующими свойствами [7]. Сорбент НУМС (наноклеродный минеральный сорбент) разработан и получен в Институте неорганической химии СО РАН.

Количественный элементный анализ центральной лимфы и сыворотки крови выполнен для 11 элементов: Al, Ca, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Na, P, Zn, Pb методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой, (спектрометр iCAP 6000, Intertech. Corp., USA). Процедура анализа включала предварительную минерализацию пробы по способу сухого озоления микроволновой минерализацией проб (MARS-5, Intern. Equip. Trading Ltd, USA); в качестве внутреннего стандарта применяли Sc. Для контроля правильности результатов анализа использовали метод варьирования навески. Обработка результатов измерений проводилась стандартным методом статистической обработки данных: с заданной надежностью $P < 0,95$ и коэффициентом Стьюдента t для $n=20$.

Биомаркеры: сыворотка крови, центральная лимфа. В эксперименте использовались следующие группы животных:

- 1) животные, получавшие стандартный рацион вивария;
- 2) животные, которым в течение 18 суток, ежедневно проводилось введение раствора ацетата свинца;
- 3) интактные животные, получавшие энтерально наноклеродный минеральный сорбент НУМС на фоне стандартного рациона вивария;
- 4) основная группа: сразу после «затравки» животных ацетатом свинца вводился сорбент, также энтерально, в течение 14 дней.

Данные по определению химического состава биосубстратов приведены в таблицах 1 и 2.

Результаты исследования и обсуждение. Проведенные исследования показали следующее:

Группа 1. Показано, что концентрации Al, Cu, K, Mg, Mn, Na, P, Zn в лимфе у интактных животных ниже, чем в сыворотке крови, причем, для калия, фосфора, цинка и марганца это снижение носит достоверный характер, а концентрации Ca, Fe, Pb находятся на том же уровне, что и в сыворотке крови.

Группа 2. Хроническая свинцовая интоксикация сопровождается резким повышением содержания свинца в биологических жидкостях: в сыворотке крови на 70%, а в лимфе на 100%. Уровень содержания остальных элементов, кроме Al и Cu, в сыворотке значительно понизился: Ca – на 17%, Fe – на 35%, Mg – на 44%, K – на 57%, Mn – на 80%, Na – на 25%, P – на 8%, Zn – на 80%. В лимфе сдвиги в содержании изученных параметров менее выражены: для K – на 10%, Na – на 12%, а для фосфора, алюминия и меди концентрации сохранились или незначительно возросли, более значительно изменились концентрации для Ca – на 20% Mg – на 22%, Fe – на 50%, Zn – на 60% и Mn – на 80%.

Таблица 1. Минеральный состав сыворотки крови при длительной свинцовой интоксикации, приеме минерального сорбента и свинцовой интоксикации на фоне сорбционной коррекции, мг/кг

Элемент	Контроль, n=20	Свинец, n=20	Сорбент, n=20	Свинец + сорбент, n=20
Al	0,24±0,03	0,24±0,04	0,17±0,02*	0,18±0,03*
Ca	42,0±7,6	35,1±5,0*	31,2±5,4*	37,8±4,7*
Cu	0,40±0,05	0,62±0,08*	0,40±0,06	0,60±0,07*
Fe	3,75±0,44	2,42±0,25*	2,40±0,32*	1,88±0,31*
K	351±45	150±31*	318±42	285±25*
Mg	27±2,2	15±1,7*	21±2,0*	12±1,0*
Mn	0,05±0,004	0,01±0,001*	0,01±0,00*1	0,01±0,001*
Na	2950±200	2190±0,139*	2672±120*	2400±135*
P	480±30	440±28*	450±30	425±23*
Zn	8,5±0,88	2,5±0,32*	5,9±0,63*	1,8±0,19*
Pb	0,06±0,01	0,10±0,01*	0,04*±0,01	0,07±0,02

Примечание: здесь и далее * – отличия достоверны в сравнении с интактными животными при $P < 0,95$

Таблица 2. Минеральный состав центральной лимфы при длительной свинцовой интоксикации, приеме минерального сорбента и свинцовой интоксикации на фоне сорбционной коррекции, мг/кг

Элемент	Контроль, n=20	Свинец, n=20	Сорбент, n=20	Свинец + сорбент, n=20
Al	0,15±0,02	0,20±0,02*	0,12±0,01*	0,16±0,02
Ca	38,3±5,1	31,4±7,7*	33,7±6,0	35±6,1
Cu	0,30±0,01	0,55±0,02*	0,30±0,02	0,40±0,02*
Fe	3,1±0,6	1,6±0,7*	2,7±0,6*	3,2±0,6*
K	50±5,2	45±5,1	50±5,0	48±4,9
Mg	14,0±0,9	11,0±0,9*	12,1±0,9*	12,0±1,0*
Mn	0,040±0,006	0,05±0,005*	0,05±0,006*	0,04±0,004*
Na	2520±150	2230±156*	2500±200	2400±200
P	55,0±5,0	54,0±4,8	53,2±5,0	54,0±4,9
Zn	6,05±0,95	2,00±0,90*	5,60±0,90	4,5±0,90
Pb	0,06±0,01	0,12±0,01*	0,04±0,01	0,08±0,02*

Группа 3. Введение в рацион сорбента у интактных животных привело к незначительному понижению по сравнению с контрольной группой уровня концентраций исследуемых элементов, как в сыворотке крови, так и лимфе, в том числе и свинца, за исключением Cu, K, Na. Концентрации этих элементов в пределах погрешности не изменились.

Группа 4. У животных с хронической экзогенной интоксикацией солями свинца на фоне приема сорбента уровень содержания свинца возрос в обоих биосубстратах (сравнение с интактными животными), но это повышение менее значительно, чем в биосубстратах животных, находящихся в условиях длительной свинцовой интоксикации. Так, в сыворотке крови уровень содержания Pb увеличился не более, чем на 15%, а в лимфе концентрация свинца возросла на 30% от значений концентрации в биологических жидкостях животных контрольной группы. Уровни содержания остальных биоэлементов остались ниже, чем для контрольной группы, но изменения менее выражены, чем в группе при хронической свинцовой интоксикации.

При исследовании микроэлементного состава сыворотки крови и центральной лимфы установлено, что в физиологических условиях у животных содержание основных биоэлементов в лимфе ниже, чем в сыворотке крови. Энтеральное использование наноуглеродного сорбента НУМС в рационе здоровых животных привело к снижению уровня концентраций биоэлементов, как в сыворотке крови, так и в лимфе, но при этом распределение макро-микроэлементов в системе кровь-лимфа сохраняется. При моделировании хронической свинцовой интоксикации на фоне накопления свинца в организме установлен резкий скачок содержания свинца, как в крови, так и в лимфе,

при этом имеет место перераспределение элементов в системе кровь-лимфа (для основных биометаллов снижение концентраций в крови и увеличение их концентраций в лимфе). По-видимому, повышение содержания свинца в организме нарушает лимфодренажную функцию регионарного лимфатического русла, что в свою очередь может стать звеном в цепи патологических изменений.

Использование сорбентов при свинцовой интоксикации позволило достоверно понизить содержания свинца, как в крови, так и лимфе, хотя по сравнению с контрольной группой содержание свинца в биологических жидкостях осталось повышенным. Уровень содержания остальных элементов (кроме Al и Cu) ниже, чем в контрольной группе, но выше, чем при хронической свинцовой интоксикации без приема сорбента. Важно отметить, что при длительной свинцовой интоксикации в организме происходит достоверное изменение электролитного баланса (соотношение уровней содержания Na/K как в сыворотке, так и лимфе изменяется), а энтеральное использование сорбента позволило поддержать электролитный баланс в норме. Поскольку даже незначительные сдвиги в содержании натрия и калия в биологических жидкостях и тканях организма сопровождаются серьезными, порой несовместимыми с жизнью последствиями [8], сохранение постоянства их концентрации свидетельствует о сохранении компенсаторных возможностей организма при сорбционной коррекции данного патологического процесса.

Выводы: в проведенном исследовании показано, что лимфатическая система в целом играет существенную роль в перераспределении и транспорте макро-микроэлементов в жидкостях организма. Энтеральное применение наноуглеродного минерального сорбента

НУМС способствует снижению концентрации свинца в исследуемых биосубстратах, но не оказывает избирательного действия по отношению к эссенциальным макро- и микроэлементам, при этом в комплексе методов дренажа интерстиция, обладает выраженными лимфокорректирующими и лимфостимулирующими свойствами.

Авторы выражают благодарность к.х.н. Л.М. Левченко за разработку и предоставление для исследования наноуглеродного сорбента НУМС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Снакин, В.В. Загрязнение биосферы свинцом: масштабы и перспективы для России // Медицина труда и промышленная экология. 1999. №5. С. 21-27.
2. Скальный, А.В. Биоэлементы в медицине / А.В. Скальный, И.А. Рудаков. – М.: Оникс 21 век, 2004. 271 с.
3. Корбакова, А.И. Свинец и его действия на организм (обзор литературы) / Корбакова А.И., Соркина Н.С., Молодкина Н.Н. и др. // Медицина труда и промышленная экология. 2001. №5. С. 29-34.
4. Бородин, Ю.И. Лимфатический узел как маркер среднего прессинга на биосистему // Бюллетень Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук. 1993. №2. С. 5-9.
5. «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденные приказом МЗ СССР № 775 от 12.09.1979, основывающиеся на Хельсинской декларации Всемирной медицинской организации от 1964 года, дополненной в 1975, 1983 и 1989 гг.
6. Способ моделирования хронической токсической нефропатии. Рег. Номер 2005109451/14 от 2006.10.27, авторы Датицева Л.Р., Дзугкоева Ф.С.
7. Бородин, Ю.И. Проблемы лимфодетоксикации и лимфосанации // Проблемы экспериментальной, клинической и профилактической лимфологии: Матер. Международного симпозиума, 28-29 ноября. – Новосибирск, 2000. С. 5-9.
8. Мясников, А.А. Водно-электролитный обмен при тяжелой декомпрессионной болезни и возможности его коррекции / А.А. Мясников, В.И. Чернов, А.Ю. Шитов и др. // Вестник Санкт-петербургского университета. 2007. Сер. 11. С. 30-36.

MACRO- AND MICROELEMENTS AS DEVELOPMENT MARKERS OF ENDOINTOXICATION AT CHRONIC LEAD INTOXICATION AND SORBENT CORRECTION

© 2011 N.E. Gelfond¹, E.V. Starkova^{1,2}, V.V. Gref¹, O.V. Shuvaeva^{1,2}

¹ Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk

² Novosibirsk State University

In experiment on rats it was modeled the long lead intoxication. By means of the multielement analysis dynamics of distribution of micro-macroelements in blood serum and lymph of animals in the conditions of chronic intoxication by salts of lead and at sorbent getter correction is studied. It is shown that the lymphatic system as a whole plays an essential role in redistribution and transport of macro- and microelements in organism liquids. It is established that enteral application nanocarbon mineral sorbent NCMS promotes lead weakening in investigated biosubstrata, but does not render selective action in relation to essential macro- and microelements.

Key words: *micro- and macroelements, serum, lymph, sorbent, lead*

Nataliya Gelfond, Candidate of Chemistry, Leading Research Fellow.

E-mail: gelfn@yandex.ru

Elena Starkova, Candidate of Medicine, Leading Research Fellow

Viktor Gref, Post-graduate Student

Olga Shuvaeva, Doctor of Chemistry, Senior Research Fellow