

УДК 612.017:546.81+615.9

© Колектив авторів, 2012.

## СУЧАСНІ ПІДХОДИ ЩОДО ПРОФІЛАКТИКИ ІНТОКСИКАЦІЙ ВАЖКИМИ МЕТАЛАМИ

**І.М. Трахтенберг, Н.М. Дмитруха, К.П. Козлов, О.Л. Апихтіна, Т.К. Короленко, Л.М. Краснокутська**  
ДУ «Інститут медицини праці НАМН України», м. Київ, Україна

### NEW APPROACHES TO PREVENTION OF HEAVY METAL INTOXICATION

**I.M. Trakhtenberg, N.M. Dmytrukha, K.P. Kozlov, O.L. Apyhtina, T.K. Korolenko, L.M. Krasnokutska**

#### SUMMARY

The article deals with new approaches to prevention of heavy metals intoxication. Provided is description of existing and new prevention measures aiming to reduce the metal content in the body and increase its general biological resistance.

### СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ ИНТОКСИКАЦИЙ ТЯЖЕЛЫМИ МЕТАЛЛАМИ

**И.М. Трахтенберг, Н.Н. Дмитруха, К.П. Козлов, Е.Л. Апыхтина, Т.К. Короленко, Л.М. Краснокутская**

#### РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрены новые подходы, касающиеся предупреждения развития интоксикаций тяжелыми металлами. Дана характеристика известных средств профилактики и новых, которые способствуют снижению содержания металлов в организме, а также повышению его общебиологической резистентности.

**Ключові слова:** важкі метали, профілактика інтоксикацій.

Широке використання важких металів в різних галузях промисловості та сільського господарства зумовлює необхідність дослідження їх токсичних властивостей та впливу на стан здоров'я людини. В умовах значного техногенного забруднення довкілля цими токсикантами не менш важливим є також питання пошуку та розробки засобів попередження їхньої негативної дії на організм людини [19,20,31]. Отже, профілактика розвитку професійно- та екологічно обумовлених інтоксикацій важкими металами є основною метою профілактичної медицини і включає проведення низки заходів. Зокрема, первинна профілактика інтоксикацій важкими металами, перш за все, полягає у дотриманні санітарно-гігієнічних норм (граничнодопустимої концентрації (ГДК) і граничнодопустимих рівнів (ГДР)) та проведенні відповідних заходів модернізації технологічного обладнання, удосконалення процесів виробництва. Проте, в сучасних соціально-економічних умовах господарювання досягти зазначеної мети достатньо важко. Тому важливого значення набуває індивідуальна профілактика, що включає застосування засобів індивідуального захисту відповідно до існуючих вимог, дотримання правил особистої гігієни (миття рук після роботи, прийом їжі у спеціально відведених місцях, заборона паління на робочому місці та інші) [32].

Серед класичних засобів профілактики та лікування інтоксикацій важкими металами важливе місце займають препарати, які сприяють виведенню металів з організму та запобігають їхньому накопиченню. До цієї групи відносяться комплекси, ентеросорбенти мінерального та рослинного походження.

Такі препарати мають хелатні властивості, й після взаємодії з металом перетворюють його у водорозчинну комплексну форму, чим сприяють виведенню з організму. Серед препаратів даної групи широке застосування набули пеніциламін, пентацен і тетацен кальцію,  $\text{CaNa}_2$ -ЕДТА, фосфат кальцію [18,37].

Оскільки, важкі метали є тіоловими отрутами, то при отруєнні ними високі детоксикуючі ефекти відмічені для препаратів, що містять у своєму складі активні сульфгідрильні групи. До групи тіоловмісних препаратів належить унітіол, який містить у своєму складі дві активні сульфгідрильні групи, а також сукцимер, що містить дві активні сульфгідрильні та дві карбоксильні групи, D-пеніциламін має сульфгідрильну, карбоксильну та амінну групи. Досліджено, що такі тіолові сполуки мають високі детоксикуючі властивості при отруєннях сполуками свинцю, ртуті [30]. За даними літератури [14,22] застосування зазначених вище препаратів сприяє виведенню металу з організму, покращенню гематологічних показників, обміну електролітів та мікроелементів, посиленню діурезу, відновленню скоротливої функції міокарду. Проте, при лікуванні даними препаратами можливий розвиток побічних реакцій таких як алергія, головний біль, диспепсичні розлади та ін. Враховуючи наявність негативних ефектів ці сполуки не можна рекомендувати для тривалого застосування з метою профілактики розвитку інтоксикацій, проте їх використовують переважно при важких формах гострого отруєння.

Слід зазначити, що сьогодні у комплексі профілактичних заходів, які плануються та реалізуються у

зв'язку із забрудненням довкілля важкими металами та іншими ксенобіотиками особлива увага приділяється розробці та впровадженню засобів біологічної профілактики.

За даними Б. А. Кацнельсона та співавт. [2,16] біологічна профілактика інтоксикацій ґрунтується на застосуванні нешкідливих засобів, що підвищують захисні сили організму, з урахуванням особливостей токсикокінетики та токсикодинаміки конкретних хімічних речовин з метою досягнення максимального позитивного ефекту. Відповідно до визначення, біологічна профілактика в умовах впливу важких металів має включати комплекс заходів, спрямованих на зменшення навантаження організму цими токсикантами та підвищення його загально-біологічної резистентності.

Останнім часом з метою зниження популяційного ризику (зменшення кількості захворювань або доклінічних порушень здоров'я, які виникають внаслідок впливу шкідливих експозицій) застосовуються саме такі засоби, які ефективно впливають на його природні захисні і компенсаторні механізми. З огляду на зазначену обставину більшість дослідників вважає, що в умовах нинішньої екологічної ситуації пошук речовин-протекторів слід вести серед принципово нових класів речовин – ентеросорбентів, антиоксидантів, імуностимуляторів, адаптогенів широкого спектру дії [6,12, 27].

Нині у комплексній терапії отруєнь токсичними речовинами, як засоби біологічної профілактики широко застосовуються ентеросорбенти. Серед них сорбенти мінерального походження, які включають широкий набір природних мінералів (каоліни, бентоніти, силікс). Пропонуються до використання сполуки рослинного походження, серед яких чільне місце посідають пектини – органічні речовини, які здатні утворювати хелатні комплекси при взаємодії з важкими металами [5].

Пектини є природною основою мембрани клітин рослин (фрукти, овочі, зернові) і за хімічною будовою є метиловими ефірами полігалактуронової кислоти. Активність та міцність утворення хелатів залежить від ступеню етерифікації пектинів, тобто від співвідношення між етерифікованими та вільними карбоксильними групами. Чим менше етерифікованих груп, тим легше утворюються хелати металів. Якщо низькоетерифікований пектин легко утворює пектинати металів, то високоетерифікований обгортає кишкову стінку та шляхом механізму гел'фільтрації знижує всмоктування малих молекул. Таким чином, пектини можуть зв'язувати як метали, що надходять ззовні, так і ті, що надходять у шлунково-кишковий тракт з жовчю, попереджуючи вторинну резорбцію. Мікроорганізми частково гідролізують пектинові речовини з утворенням галактуронової та олігогалактуронової кислот, котрі реабсорбуються у кишечнику та потрапляють у кров'яне русло. Згідно

сучасних уявлень, карбоксильні та гідроксильні групи цих кислот зв'язують ртуть, свинець й інші метали у крові та сприяють їхньому виходу з депо з подальшим виділенням їх з сечею [23]. З огляду на те, що важкі метали є прооксидантами, антиоксидантні властивості пектинів дозволяють знизити негативний вплив металу і в цьому аспекті. Серед пектинів найбільше застосування знайшли яблучний, цитрусовий, буряковий та деякі інші види пектинів, а також різноманітні композиції на їхній основі, при цьому найбільшу комплексоутворюючу здатність має буряковий пектин. Наявність у пектинових речовинах вільних карбоксильних груп галактуронової кислоти зумовлює їхню здатність зв'язувати в кишечнику іони металів і утворювати стійкі хелатні сполуки, які не всмоктуються в кишківнику та виводяться з організму. Ці властивості дозволяють використовувати пектинові речовини для профілактичного харчування людей, які піддаються шкідливому впливу токсичних металів за умов промислового виробництва та/або несприятливого довкілля [15,34].

Слід відзначити, пектин відіграє важливу роль і в моделюванні нових лікарських форм, харчових добавок та комплексних сполук з вітамінами й антиоксидантами, захищаючи їх від руйнування при зберіганні. Перспективним є також застосування сумішей та композицій пектинів та інших засобів біологічної профілактики. Цінним є також те, що пектин сприяє підвищенню біодоступності життєвоважливого мікроелемента - заліза [21].

Експериментальні та клінічні дослідження, які були виконані в лабораторії промислової токсикології та гігієни праці при використанні хімічних речовин ДУ «Інституту медицини праці АМН України», підтвердили високу ефективність застосування пектинів для виведення ртуті та свинцю з організму, зменшення проявів їх токсичної дії, при відсутності побічних ефектів [17,33,34].

За даними інших авторів [21,26] також встановлено, що пектинові препарати окрім детоксикаційних властивостей, здатні підсилювати адаптаційні можливості організму людини у екологічно несприятливих регіонах.

Останнім часом з метою профілактики металотоксикозів успішно застосовуються антиоксиданти, оскільки встановлено, що важкі метали мають прооксидантні властивості й хронічна експозиція цими токсикантами призводить до постійного зростання рівня вільних радикалів та виснаження антиоксидантної системи, різкого зменшення вітамінів-антиоксидантів [36]. В експериментах на тваринах і натурних дослідженнях [13,15] показано, що додавання до їжі токоферолу та аскорбінової кислоти за умови свинцевої інтоксикації сприяло нормалізації порфіринового обміну, покращувало показники периферичної крові, зменшувало процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Результати експериментальних дослід-

жень свідчать, що застосування за умови свинцевої та кадмієвої інтоксикації вітамінів С, Е, D<sub>3</sub> та мікроелементів (селен, цинк) також сприяло зменшенню токсичних ефектів, нормалізації активності процесів ПОЛ, стимуляції неспецифічної резистентності організму дослідних тварин [24,25].

Позитивний ефект при експозиції важкими металами отриманий від застосування берлітіону або біліпоевої кислоти, яка володіє антиоксидантними властивостями, жовчогінним, детоксикуючим та спазмолітичним ефектами, позитивно впливає на обмін ліпідів та вуглеводів, а також здатна зв'язувати катіони металів [30].

Слід зауважити, що на сьогодні у зв'язку з істотним погіршенням екологічної ситуації, зростанням рівня захворюваності населення особливої популярності у профілактиці та лікуванні інтоксикацій важкими металами набули препарати рослинного походження, зокрема фітопрепарати, що мають адаптогенні, антиоксидантні, мембраностабілізуючі властивості та не мають виражених побічних ефектів [27,29].

Профілактична дія при інтоксикації свинцем і кадмієм відмічена також для таких неспецифічних біостимуляторів, як обніжжя бджолине і настоянка ехінацеї пурпурової, які виявляли цитопротекторну дію та стимулювали неспецифічну резистентність організму у піддослідних щурів [7,8].

З урахуванням зазначеного, серед лікарських засобів рослинного походження на особливу увагу заслуговують ті, що містять біофлавоноїди (катехіни, флавоноли, лейкоантоціани, флаванони, флавоноли та ін). До даної групи відносяться рутин, гепабене, кверцетин. Досліджено, що найбільш виражена, порівняно із іншими флавоноїдами, здатність утворювати комплекси із важкими металами та сприяти їх виведенню з організму притаманна кверцетину [35].

Експериментальні дослідження, які були виконані в лабораторії промислової токсикології та гігієни праці при використанні хімічних речовин показали, що застосування препарату «Кверцетин» (НВЦ Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод, Київ) у щурів на фоні моделювання свинцевої інтоксикації суттєво не впливало на вміст свинцю в крові та внутрішніх органах, проте сприяло наближенню до контрольних значень клітинного складу периферичної крові (числа лейкоцитів, лімфоцитів і нейтрофілів). Кількість еритроцитів та рівень гемоглобіну у піддослідних щурів збільшились у порівнянні зі щурами зі свинцевою інтоксикацією, проте були нижчими, ніж в контрольній групі тварин. Використання препарату «Кверцетин» з метою профілактики розвитку кадмієвої інтоксикації у щурів сприяло зниженню вмісту кадмію в крові, печінці та нирках, наближенню до контрольних значень показників периферичної крові (цинкпротопорфірин, гемоглобін, еритроцити, лейкоцити, лімфоцити), підвищенню фагоцитарної активності нейтрофілів. У піддослідних щурів

зі свинцевою і кадмієвою інтоксикацією препарат «Кверцетин» сприяв зниженню окисно-відновних процесів в фагоцитах, зменшенню вмісту високо- і низькомолекулярних циркулюючих імунних комплексів (ЦК) в сироватці крові [10, 11].

В літературі відмічена також висока ефективність застосування амінокислот, зокрема L-аргініну та 1,5 % глутамінату натрію при свинцевій інтоксикації. Зокрема, показано, що при застосуванні глутамінату натрію спостерігалось зниження рівня свинцю в крові і д-амінолевулінової кислоти та копропорфірину в сечі, підвищення активності сукцинатдегідрогенази лімфоцитів крові, а також активація клітинного механізму самоочищення легенів від малорозчинних часточок, які містять свинець [28].

В якості профілактичного засобу розвитку свинцевої і кадмієвої інтоксикації у щурів нами було також застосовано фармацевтичний препарат «Глутаргін» (ВАТ Фармацевтична фірма «Здоров'я», Харків), який містить глутамінову і аргінінову кислоти та проявляє антиоксидантну, гепатопротекторну та імуномодулюючу дію. При застосуванні даного препарату на фоні свинцевої інтоксикації у щурів відзначено активацію еритропоезу, позитивний вплив на біосинтез гемоглобіну та обмін оксиду азоту [1,9]. Вживання препарату «Глутаргін» на фоні кадмієвої інтоксикації у щурів спричиняло зменшення вмісту металу в крові, печінці, нирках та рівня патогенних низькомолекулярних ЦК, підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів, зниження утворення активних форм кисню в фагоцитах [11]. Отже, можна дійти висновку, що препарат «Глутаргін» за умови експериментальної інтоксикації щурів свинцем і кадмієм справляв імуномодулюючу та антиоксидантну дію, проявляв вазо- та гепатопротекторні властивості.

Узагальнюючи викладені вище дані, слід відзначити, що на сьогодні існує достатньо велика кількість фармакологічних препаратів, харчових біологічно-активних добавок рослинного і мінерального походження, які застосовують з метою виведення важких металів з організму, зменшення проявів їх токсичного впливу та підвищення загально-біологічної резистентності організму. Шкідливі умови праці та сучасна несприятлива екологічна ситуація обумовлюють достатньо високий рівень забруднення довкілля важкими металами. Висока біологічна активність цих металів, здатність впливати на стан здоров'я населення навіть у відносно малих концентраціях, зумовлюють необхідність подальшого вивчення механізмів їхньої токсичної дії, розробки ефективних, безпечних заходів профілактики шкідливого впливу на працюючих і населення взагалі. Вітчизняний та зарубіжний науковий досвід з даної проблеми свідчить про необхідність продовження досліджень з пошуку нових препаратів для профілактики розвитку інтоксикацій з урахуванням їх детоксикаційних, імуномодулюючих, антиоксидантних та адаптогенних властивостей.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Апихтіна О.Л. Порушення обміну оксиду азоту при вазотоксичній дії свинцю та пошук нових засобів біологічної профілактики інтоксикацій: автореф. дис. канд. мед. наук: спец. 14.02.01 "гігієна", Київ. – 2008. – 24 с.
2. Биологическая профилактика интоксикаций неорганическими веществами / Б.А. Кацнельсон, Т.Д. Дегтярева, Л.И. Привалова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2004. – № 9. – С. 19–23.
3. Біологічна профілактика свинцевої та кадмієвої інтоксикації препаратом «Глутаргін» (експериментальне дослідження) / І.М. Трахтенберг, О.Л. Апихтіна, Н.М. Дмитруха, І.М. Андрусичина // Науковий Вісник Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. – 2010. – № 27. – С. 193–194.
4. Гнідой І.М., Зубаренко О.В. Фітопрепарати в лікуванні і профілактиці хронічних свинцевих інтоксикацій у дітей // Практична медицина. – 2002. – № 3. – С. 71–73.
5. Головова А.В. Використання пектинів як засобу індивідуальної біопротекції негативного впливу важких металів навколишнього середовища // Медичні перспективи, 2002. – Т. 5, № 4. – С. 119–122.
6. Дегтярева Т.Д., Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И. Использование биологически активных веществ в профилактике токсического действия некоторых тяжелых металлов // Гигиена и санитария. – 2001. – № 5. – С. 71–73.
7. Дейнека С.Є. Токсиколого-гігієнічні аспекти застосування методу культур клітин при комплексному вивченні сполук металів та оцінці засобів цитопротекції: автореф. дис. доктора мед. наук: 14.03.06 "токсикологія", Київ. – 2000. – 32 с.
8. Дейнека С.Є. Цитопротекторний ефект ехінацеї пурпурової стосовно токсичного впливу свинцю та кадмію // Современные проблемы токсикологии. – 2000. – № 1. – С. 47–48.
9. Дмитруха Н. М., Апихтіна О.Л., Кусков Д.П. Оцінка впливу Глутаргіну на показники периферичної крові щурів при моделюванні свинцевої інтоксикації // Досягнення та перспективи використання вітчизняного препарату Глутаргін в клініці внутрішніх хвороб. – Харків, 2005. – С. 166–169.
10. Дмитруха Н. М., Голуб І.О. Експериментальне дослідження впливу ацетату свинцю, препаратів «Альгінат кальцію» та «Кверцетин» на імунологічну реактивність організму білих щурів // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2005. – № 2. – С. 74–80.
11. Дмитруха Н.М. Вплив Кверцетину та Глутаргіну на показники периферичної крові і неспецифічної резистентності організму щурів за умови кадмієвої інтоксикації // Український журнал з проблем медицини праці. – 2009. – № 4. – С. 52–58.
12. Додина Л.Г., Агамова Е.Е. Эффективность антиоксидантов и адаптогенов в повышении защитных реакций организма при воздействии факторов производственной и окружающей среды (обзор литературы) // Медицина труда и промышленная экология. – 2000. – № 2. – С. 29–34.
13. Ежкова Т.С., Тихонов Н.Н., Шеремет Г.С. Изменение содержания витамина Е при воздействии свинца на организм // Здравоохранение Казахстана. – 1987. – № 12. – С. 33–35.
14. Ерстенюк Г. М., Губський Ю. І. Унітіол: Вплив на червону кров і рівень оксигемоглобіну за умови кадмієвої інтоксикації // Современные проблемы токсикологии. – 2004. – № 2. – С. 30–32.
15. Индукция кадмием перекисного окисления липидов в тканях белых крыс и ее профилактика аскорбиновой кислотой / А.Н. Нурмухамбетов, Е.П. Кашеева, Ж.С. Исымбаева // Гигиена и санитария. – 1989. – № 4. – С. 77–78.
16. Кацнельсон Б.А., Дегтярева Т.Д., Привалова Л.И. Биологическая профилактика интоксикаций неорганическими веществами // Токсикологический вестник. – 2004. – № 9. – С. 19–23.
17. Козлов К. П. Протекторна дія пектину при надходженні в організм ртуті в малих дозах (до проблеми мікромеркуріалізму): автореф. дис. на здобуття наук ступеня канд. б. наук: спец. 14.02.01 "гігієна". – Київ, 2005. – 20 с.
18. Корректирующее действие препаратов фосфата кальция при свинцовой экспериментальной интоксикации / Н.В. Китикова, Л.В. Половинкин, А.А. Ушков [и др.] // Токсикологический вестник. – 2006. – № 1. – С. 12–16.
19. Кундиев Ю.И., Трахтенберг И.М. Химическая безопасность в Украине. Ежегодные чтения, посвященные памяти Е. И. Гончарука. – К.: Авицена, 2007. – 71 с.
20. Кундиев Ю.И., Трахтенберг И.М. Эколого-гигиенические аспекты проблемы тяжелых металлов как техногенных загрязнителей // Гигиена труда. – 1991. – Вып. 27. – С. 3–8.
21. Куннева В.С., Колтунова И.Г. Пектины различной степени этерификации и пектинсодержащий препарат «Медопект» как факторы, способствующие элиминации свинца из организма (экспериментальные данные) // Медицина труда и промышленная экология. – 1997. – № 7. – С. 27–31.
22. Максимов Ю.Н., Краснок Е.П., Овруцкий В.М. и др. Антидотная эффективность ресинтезированного унитиола // Современные проблемы токсикологии. – 2000. – № 1. – С. 44–46.
23. Максютіна Н.П., Пилипчук Л.Б. Рослинні антиоксиданти і пектини в лікуванні і профілактиці променевого уражень і детоксикації організму // Фармацевтичний журнал. – 1996. – № 2. – С. 35–41.
24. Матолинець О. М. Вікові особливості антиоксидантної та імунної систем у тварин з кадмієвою інтоксикацією і корекція їх за допомогою антиоксидантів: автореф. дис. канд. мед. наук; спец. 14.03.06 "Токсикологія". – Тернопіль, 2000. – 20 с.
25. Мельник Н. К. Профилактика свинцового фактора в условиях различных витаминно-минеральных дефицитов // Гигиена населенных мест. – 2000. – Вып. 38. – С. 423–426.
26. Остапенко В. А. Эффективность яблочного пектина Медопекта для профилактики инкорпорации

свинца в организме рабочих / В. А. Остапенко, А. И. Тепляков, А. С. Прокопович, Т. И. Чегерова // Медицина труда и промышленная экология. – 2001. – № 5. – С. 44–47.

27. Оценка эффективности средств биологической профилактики свинцовой интоксикации / Т. Д. Дегтярева, Б. А. Канцельсон, Л. И. Привалова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2000. – № 3. – С. 40–43.

28. Пилипчук В. С., Мотич О. П. „Модульовані” лікувально-профілактичні фітозасоби, їх застосування в медичній практиці. – Київ, 2001. – 120 с.

29. Профилактическое применение пектина при хроническом воздействии свинца на производстве / И. М. Трахтенберг, В. П. Луковенко, Т. К. Короленко [и др.] // Лікарська справа. – 1995. – № 1–2. – С. 132–136.

30. Трахтенберг И. М., Шафран Л. М. Тиоловые яды. – В кн.: Общая токсикология / Под ред. Б. А. Курляндского,

В. А. Филова. – М.: Медицина, 2002. – Гл. 4. – С. 111–175.

31. Трахтенберг И. М. Тяжелые металлы как химические загрязнители производственной и окружающей среды // Довкілля та здоров'я. – 1997. – № 2. – С. 48–51.

32. Трахтенберг И. М. Экологическая безопасность – глобальная социально-медицинская проблема // Мистецтво лікування. – 2009. – № 7 (63). – С. 32–37.

33. Трахтенберг И. М., Короленко Т. К., Луковенко В. П. Гигиеническая оценка условий труда и профилактика вредного воздействия тяжелых металлов на производстве // Охрана труда. – 1998. – № 10. – С. 43–45.

34. Трахтенберг И. М., Краснокутская Л. М., Попик С. Я., Набока М. В. Инструкция по профилактическому применению пектиновых веществ в условиях радиоактивного загрязнения. – 1986, Киев. – 9 с.

35. Чекман І. С. Флавоноїди – клініко-фармакологічний аспект // Ліки України. – 2002. – № 1. – С. 5–7.