

8. Реутов В.П., Сорокина Е.Г. // Биохимия. - 1998. - т. 63. - С. 1029-1040.
9. Nagane M., Schmidt H.H., Pollock I.S., et al // FEBS lett. - 1993. - V. 316. - P. 175-180.
10. Запорожан В.Н., Гоженко А.И., Насибуллин Б.А., Савицкий И.В. // Украинский журнал патологии. - 1999. - №1. - С. 34-36.
11. Коржевский Д.Э. // Морфология. - 1996. - т. 109. - №3. - С. 76-77.
12. Коржевский Д.Э., Отеллин В.А. // Морфология. - 1996. - №6. - т. 109. - С. 37-40.

### Summary

THE INFLUENCE OF EXOGENIC NITRITES ON THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL ORGANIZATION OF CEREBRAL CORTEX AND NO-SYNTHASE ACTIVITY IN RATLINER AT THE EARLY PERIOD OF DEVELOPMENT

*Nasibullin B.A., Gozhenko A.I.*

A comparative morphological study of the cerebral cortex structural and functional organization has been performed on 36 ratlings born to female rats of two groups: those which received 0,03 % of sodium nitrite solution at the gestation period and those which did not. The study has shown that the introduction of exogenic nitrites into the body of pregnant rats lead to an earlier ranging of neurons as to their size vascular system and an earlier development of the brain in the ratlings as well as to the differentiation of the cerebral cortex areas. The described changes take place on

the brain of NO-synthase weakening activity. The authors consider that the exogenic nitrites modulate NO-metabolism by the nitrite-reductase mechanisms, which, on the one hand, simulate the reparation processes, and, on the other hand, inactivate NO-synthase activity, thus creating disbalance in the regulatory mechanisms.

### Реферат

ВПЛИВ ЕКЗОГЕННИХ НІТРИТІВ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНУ ОРГАНІЗАЦІЮ КОРИ МОЗКУ ТА АКТИВНІСТЬ NO-СИНТАЗИ У МОЛОДИХ ЩУРІВ В РАННІ ПЕРІОДИ РОЗВИТКУ

*Насибуллін Б.А., Гоженко А.І.*

Порівняльні морфологічні дослідження структурно-функціональної організації кори 36 молодих щурів від самок, що одержували і не одержували 0,03 % розчин нітриту натрію в період вагітності, показали наступне. Надходження екзогенного нітриту в організм раніше вагітних щурів викликає у новонароджених щурів більш раннє ранжирування нейронів за розмірами, а також більш ранній розвиток судинної системи мозку і диференціювання відділів кори мозку.

Описані зміни відбуваються на фоні ослаблення активності NO-синтази. Автори вважають, що екзогенний нітрит модулює обмін NO через нітритредуктазні механізми, що, з одного боку стимулює процеси репарації, а з іншого — інактивує NO-синтазу активність і, тим самим, створює дисбаланс в регуляторних механізмах.

УДК 577.121:615.099.091:546.48+546.49

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ДЕЙСТВИИ МАЛЫХ ДОЗ КАДМИЯ И РТУТИ

*Большой Д.В., Пыхтеева Е.Г.*

*УкрНИИ медицины транспорта, Одесса*

Чрезвычайная токсичность ртути и кадмия для всех типов живых организмов хорошо известна как из литературных данных [1, 2, 3], так и из наших собственных исследований [4, 5].

Кадмий и ртуть — это металлы, относящиеся к тяжёлым, которые расположены в одной подгруппе Периодической системы Д.И.Менделеева, имеют одинаковое строение внешних элементарных оболочек и потому проявляют ряд сходных хими-

ческих свойств. Неудивительно, что токсикологические свойства этих металлов также имеют много общего.

Например, ртуть и кадмий потенцируют выход кальция из нефроцитов и гепатоцитов, что ведёт к падению мембранного потенциала [6]. Кадмий и ртуть обладают высокой нефротоксичностью, что связано с их способностью депонироваться в паренхиматозных органах, особенно в корковом веществе почки [7, 8], и медленным

выведением из организма. По данным Malis и Bonventre [6], под действием ртути усиливается перекисное окисление липидов в эритроцитах человека, что выражается в повышении уровня малонового диальдегида и снижении фракции восстановленного глутатиона крови. Аналогичные результаты были получены в нашей лаборатории для солей кадмия [4].

В проведенных исследованиях по изучению действия солей кадмия на свободнорадикальные процессы у крыс было установлено, что изменение соотношения между системами, генерирующими активные формы кислорода (АФК), и активностью ферментов антиоксидантной защиты является наиболее существенным фактором, ответственным за инициацию процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и степень повреждения различных органов. Так, при действии кадмия (0,375-7,5 мг/кг) в печени и почках крыс снижается интенсивность образования АФК в ферментативной (НАДФН-оксидаза) и меньшей степени неферментативной (аскорбат) системах. Однако наряду с этим еще в большей степени снижается активность супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГП) и каталазы. Поэтому в условиях кадмиевой

интоксикации антиоксидантная защита становится недостаточной [4].

В общественном сознании опасность этих металлов неравноценна, ртуть считается более ядовитой, кумулятивной и распространённой. Значения ПДК в различных средах и продуктах питания для ртути значительно (порой на порядок, а то и на два) ниже, чем для кадмия (табл. 1). Тот же характер отношения к токсичности Cd и Hg наблюдается и в других областях.

В течение многих лет лаборатория токсикологии УкрНИИ медицины транспорта занимается проблемами токсикологии тяжёлых металлов, в том числе кадмия и ртути, поэтому негативное воздействие ионов этих металлов на органы-мишени лабораторных животных нами изучено на практике. Мы считаем, что на самом деле токсичность этих двух элементов сравнима, более того — близка.

Другим общепризнанным положением, против которого мы возражаем, служит тезис о том, что кадмий и ртуть имеют сходный механизм токсического действия, так как они относятся к так называемым «тиоловым ядам», блокирующим сульфгидрильные группы ферментов. Однако заметные различия в токсикокинетике и токсикодинамике этих тяжёлых металлов с очевидностью говорят о недостаточности сведения механизма их токсичности лишь к связыванию сульфгидрильных групп. Клинически эти различия можно проиллюстрировать следующей таблицей (табл. 2):

Таким образом, мы защищаем два на первый взгляд противоречащих друг другу тезиса:

1. Различия в токсикодинамике ртути и кадмия не так велики, как принято считать;

2. Механизмы токсического действия ртути

Таблица 1.

Значения ПДК для ртути и кадмия в различных средах и продуктах питания\*

ПДК	Кадмий	Ртуть
Вода питьевая (СанПиН 2.1.4.559-96)	1,0 мкг/л	0,5 мкг/л
Вода водоемов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования	1,0 мкг/л	0,5 мкг/л
Рыбохозяйственные водоёмы	5,0 мкг/л (10 мкг/л для морских водоёмов)	0,01 мкг/л (0,1 мкг/л для морских водоёмов)
Почва	1,0-10,0 мг/кг (ОДК — в завис. от вида почв)	2,0 мг/кг
<b>Продукты питания</b>		
Кондитерские изделия	0,1	0,02
Сахар	0,05	0,01
Хлеб	0,05	0,01
Масло сливочное	0,03	0,03
Масло растительное	0,05	0,03
Сыр, творог	0,2	0,02
Специи	0,2	0,02
Чай	1,0	0,1
Рыба	0,2	0,3-0,6
Детское питание (молочное)	0,02	0,005

\* По данным [9, 10].

Таблица 2.

Сравнение показателей токсического действия кадмия и ртути на организм человека и животных [4-7]

№ п/п	Наименование показателя	Кадмий	Ртуть
1.	Система крови	Анемия, уменьшение количества белых клеток крови	Эритропения
2.	Нервная система	Неврологические нарушения: усиление коленного рефлекса, тремора, дермографизм, нарушение сенсорной и моторной хронаксии, увеличение частоты головных болей, головокружение, блокирующее действие на адренергические и холинергические синапсы.	Неврастения, вегето-сосудистая дистония, тремор рук, поражение центральной нервной системы, вплоть до психозов.
3.	Опорно-двигательная система	Остеомаляция	
4.	Сердечно-сосудистая система	Артериальная гипертензия	Боли в области сердца, учащенное сердцебиение
5.	Мочевыделительная система	Почки (протеинурия)	Дегенеративные изменения в печени и почках, протеинурия. Дискинезия мочевого пузыря.
6.	Энергетический обмен	Нарушение баланса АТФ/АДФ, нарушение окислительного фосфорилирования, усиление процессов ПОЛ в митохондриях	Активация процессов ПОЛ, повышение уровня малонового диальдегида, снижение уровня восстановленного глутатиона
7.	Обмен микроэлементов	Нарушение обмена в первую очередь алюминия, меди, железа, олова и кальция	Нарушение обмена кальция, меди, селена и цинка, а органические – железа, марганца, меди и селена
8.	Обмен витаминов и аминокислот		Нарушение обмена аскорбиновой кислоты, витамина В6 и цистеина.
9.	Репродуктивная и генеративная функции	поражение гонад, увеличение неонатальной смертности, врожденные уродства	органические соединения ртути избирательно влияют на генеративную функцию, плод и потомство
10.	Энзимы	поражает ферментативную систему	Поражается гормональная регуляция
11.	Металлотронеины и другие транспортные белки	Связывает прочно, способен вытесняться ртутью	Связывает прочно
12.	Желудочно-кишечный тракт		В желудочно-кишечном тракте возникают сильные воспалительные процессы, дискинезии кишечника, гастрит
13.	Иммунитет		Вызывает глубокие нарушения кооперации клеток в иммунном ответе и повреждает систему комплемента

14

и кадмия отличаются сильнее, чем принято считать.

В защиту первого тезиса можно привести таблицу из Зигеля и Зигеля [11], где показана сравнительная молярная токсичность различных металлов для разного вида организмов (табл. 3). Молярность определяется отношением количества введенного вещества (элемента), выраженного в молях, к массе организма.

Следует обратить внимание, что, со-

гласно табл. 3, для млекопитающих, в том числе человека, токсичность кадмия максимальна и сравнима с токсичностью ртути. В то же время, период полувыведения для кадмия составляет более 10 лет [1], а ртуть выводится из организма в течение нескольких месяцев [12]. Это говорит о том, что при длительном воздействии малых доз кадмий может быть более опасен для человека, чем ртуть.

В статье Beattie с соавторами [13] на культуре гепатоцитов

Таблица 3.

Последовательности молярной токсичности металлов для различных типов живых организмов

Организмы	Ряды токсичности
Водоросли	Hg > Cu > Cd > Fe > Cr > Zn > Co > Mn
Грибки	Ag > Hg > Cu > Cd > Cr > Ni > Pb > Co > Zn > Fe
Цветущие растения	Hg > Pb > Cu > Cd > Cr > Ni > Zn
Кольчатые черви	Hg > Cu > Zn > Pb > Cd
Рыбы	Ag > Hg > Cu > Pb > Cd > Al > Zn > Ni > Cr > Co > Mn > Sr
Млекопитающие	Ag, Hg, Cd, Tl > Cu, Pb, Co, Sn, Be > Mn, Zn, Ni, Fe, Cr > Sr > Cs, Al

(с использованием цитотоксических и не-цитотоксических уровней металлов) показано, что кадмий является даже более сильным ядом, чем ртуть (0,2 мкг/мл Cd и 2,0 мкг/мл Hg), а комбинация их более токсична, чем

предсказывалось при суммировании.

Нами получены данные о значении  $LD_{50}$  для различных неорганических соединений ртути (крысы, пероральное введение). Сравнивая их с литературными данными для аналогичных соединений кадмия, можно увидеть, что эти величины близки, различаясь не более чем в 1,5-2,0 раза. Так, значение  $LD_{50}$  нитрата ртути равно 31 мг/кг, в то время как  $LD_{50}$  нитрата кадмия [7] составляет 47 мг/кг.

Общепризнанным методом индикации отравления и носительства Hg и Cd для групп риска, т.е. людей, имеющих производственно-обусловленный контакт с этими элементами, является прямое определение содержания их в биологических субстратах (крови, моче). Как видно из табл. 4, граница безопасного содержания кадмия в организме человека лежит гораздо ниже, чем ртути.

Из приведенной выше информации следует, что ртуть и кадмий сопоставимы по токсичности, а по данным некоторых исследований кадмий даже более опасен. Кроме того, согласно литературным данным [6, 14], период полувыведения кадмия намного больше, чем у ртути, что говорит о более выраженном кумулятивном эффекте этого элемента (табл. 5).

Второй наш тезис (о различиях в механизмах токсического действия) подтверждается тем, что ртуть и кадмий в то же время заметно отличаются друг от друга в токсикологическом плане, что также связано с различиями их химических свойств.

А именно:

Ртуть в отличие от кадмия склонна образовывать органические соединения, которые в силу повышенной липофильности и растворимости в жирах легко преодолевают гематоэнцефалический барьер, проникают в нервную и мозговую ткань и поражают центральную нервную систему. В

**Допустимое содержание в биологических средах**

	<b>Cd</b>	<b>Hg</b>
Кровь	10,0 мкг/л	50,0 мкг/л (100,0 мкг/л)
Моча	2,0 мкг/сут.	25,0 мкг/сут.

Таблица 4.

**Среднее время полувыведения Cd и Hg из организма человека**

<b>Cd</b>	<b>Hg</b>
67 дней	20-25 лет

Таблица 5.

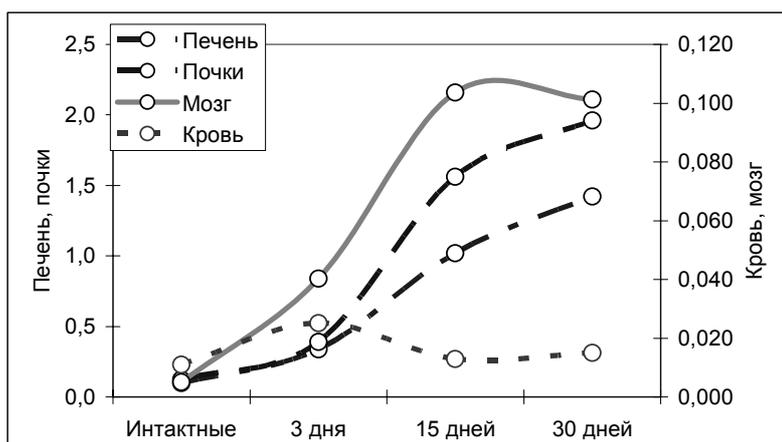


Рис. 1. Зависимость среднего содержания кадмия в различных органах крысы после затравки хлоридом кадмия в дозе 0,1 мг/кг (по металлу) ежедневно (внутрижелудочно) от длительности экспозиции, мкг/г.

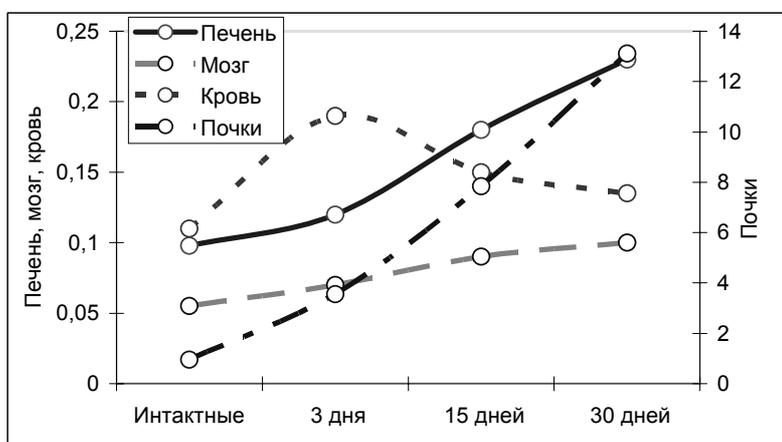


Рис. 2. Зависимость среднего содержания ртути в различных органах крысы после затравки нитратом ртути в дозе 0,1 мг/кг (по металлу) ежедневно (внутрижелудочно) от длительности экспозиции, мкг/г.

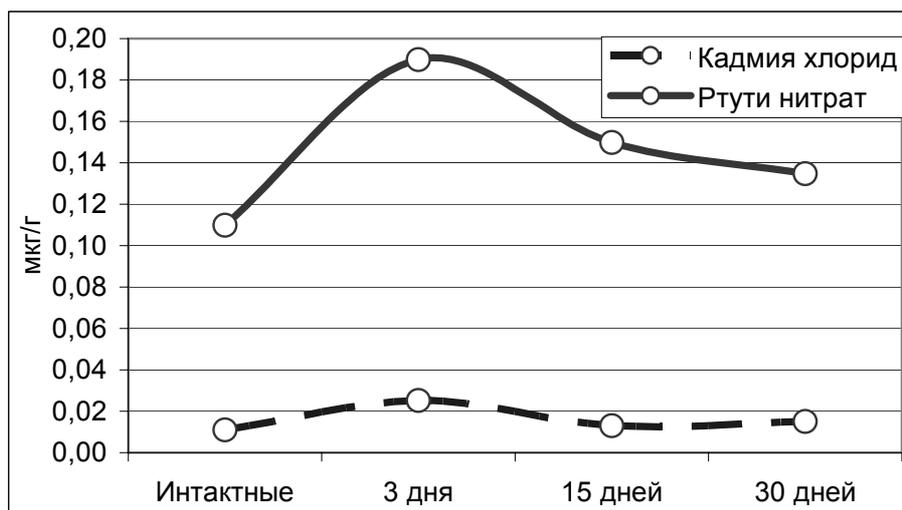


Рис. 3. Содержание металлов (Cd и Hg) в крови крыс после затравки в дозе 0,1 мг/кг (по металлу), мкг/г

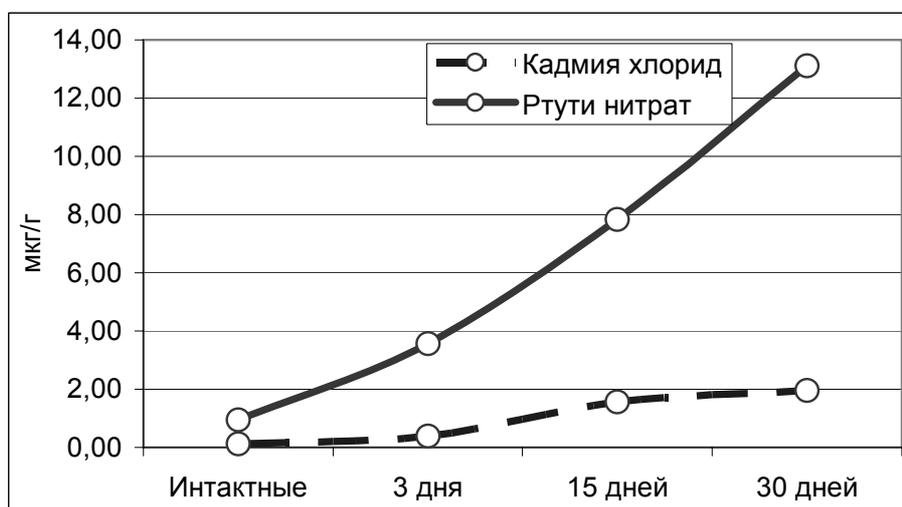


Рис. 4. Содержание металлов (Cd и Hg) в почках крыс после затравки в дозе 0,1 мг/кг (по металлу), мкг/г

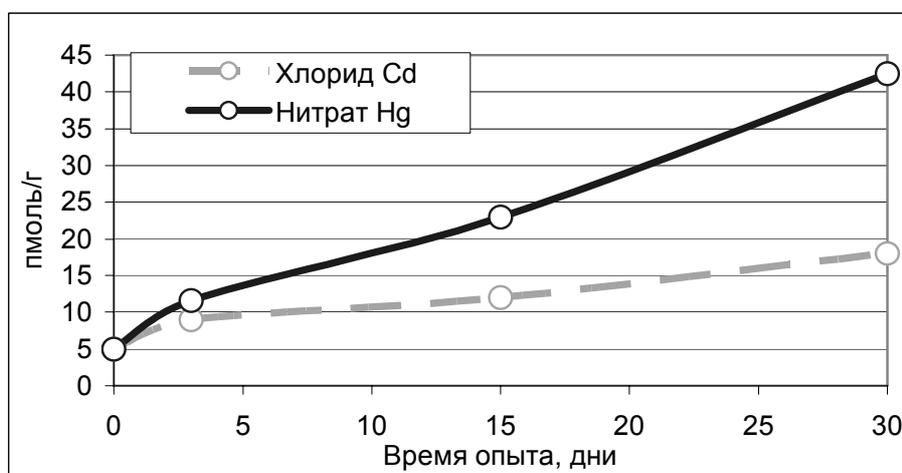


Рис. 5. Содержание металлотионеинов в крови крыс при разных сроках экспозиции солями кадмия и ртути в дозе 0,1 мг/кг.

организме соединения органической и неорганической ртути переходят друг в друга вплоть до установления динамического равновесия;

Ртуть в отличие от кадмия способна находиться в различных степенях окисления (от  $Hg^0$  до  $Hg^{+2}$ ) и участвовать в окислительно-восстановительных реакциях. В организме соединения ртути с различными степенями окисления переходят друг в друга вплоть до установления окислительно-восстановительного равновесия.

Ртуть и кадмий отличаются друг от друга по своим комплексообразующим свойствам. Например, сродство с серой у ртути заметно выше, чем у кадмия, и ртуть способна вытеснять кадмий из его комплексов с тиоловыми группами.

Этими различиями объясняется большее разнообразие одновременно присутствующих в организме форм ртути по сравнению с числом форм кадмия, что ведёт не только к различию в механизмах токсического действия названных металлов, но и к несовпадению органов-мишеней.

Сказанное иллюстрируют данные, полученные нами при изучении действия неорганических соединений кадмия и ртути на

организм лабораторных животных (рис. 1-2).

Если рассмотреть динамику содержания металлов в крови, то можно заметить, что при равной экспозиции уровень ртути на порядок выше, чем кадмия (рис. 3).

Это можно объяснить повышенной по сравнению с кадмием лабильностью соединений ртути и их разнообразием, что ведёт к более полному поглощению ртути из желудочно-кишечного тракта.

В то же время мы наблюдаем более быструю фильтрацию ртути через почки, что видно из рис. 4.

Перенос ртути и кадмия в почки осуществляется за счёт деятельности металлотранспортных белков, в частности металлотионеинов, синтез которых в организме индуцируется повышением уровня некоторых тяжёлых металлов. Из рис. 4 мы видим, что накопление ртути в почках происходит значительно быстрее, чем кадмия при равной экспозиции. Логично было бы предположить, что кадмий и ртуть индуцируют синтез металлотионеинов с разной интенсивностью. Мы измерили уровень металлотионеина в обоих случаях, и действительно — неорганические соединения ртути вызывают заметно большую индукцию этого металлотранспортного белка (рис. 5).

Подводя итог, можно сказать, что в общественном сознании опасность кадмия неоправданно занижена по сравнению со ртутью. При этом сегодня становится очевидной недостаточность и ограниченность объяснения токсичности тяжёлых металлов, в частности кадмия и ртути, одной лишь формулой «тиоловые яды». Различия в механизмах их токсичности должны объясняться всем комплексом их химических и термодинамических свойств.

#### Литература

1. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. 118. Неорганические соединения ртути // ВОЗ. Женева, 1994.
2. *Н.Р.Машьянов* Минерал. № 1, 1999. с.5 - 64
3. Environmental Health Criteria 134. Cadmium. World Health Organization. — Geneva, 1992. 280 p.
4. *Третьяков А.М., Скридоненко А.Д.* Свободнорадикальные процессы в реализации токсического действия тяжёлых металлов // Тезисы доповідей I з'їзду токсикологів України. Киев, 2001.
5. *Скридоненко А.Д., Шафран Л.М.* Роль лизосом в механизме действия и детоксикации тяжёлых металлов // Тезисы доповідей I з'їзду токсикологів України. Киев, 2001.
6. *Malis C.D., Bonventre J.* Susceptibility of mitochondrial membranes to calcium and reactive oxygen species: implication for ischemic and toxic tissue damage. *Pros.Clin.Biol.Res.*, 1988; 282; 235-259.
7. *Franchini I., Mutti A.* Tubulointerstitial nephropathies by industrial chemicals. *Proceedings of the 4th Bari seminar in Nephrology, Bari*, 1990; 119-127.
8. *Ambrosi I., Lomonte C., Soleo L. et al.* Nephropathy induced by heavy metals. *Proceedings of the 4th Bari Seminar in Nephrology, Bari, Italy, apr.1990*; 85-100
9. Контроль химических и биологических параметров окружающей среды / Под ред. проф. *Л.К.Исаева*. С.-Петербург, Эколого-аналитический информационный центр, 1998. 896 с.
10. Вредные химические вещества. Неорганические соединения I-IV групп. / Под ред. проф. *В.А.Филова*. Л.: «Химия», 1988. 512 с.
11. Некоторые вопросы токсичности ионов металлов: Пер. с англ. / Под ред. *Х. Зигеля, А. Зигеля*. — М.: Мир, 1993. — 368 с.
12. *И.М.Трахтенберг* Хроническое воздействие ртути на организм. Киев: Здоровье. —1969 г.-391 с.
13. *Beattie J.H., Marion M., Schmit, J.P., Denizeau F.* The cytotoxic effects of cadmium chloride and mercuric chloride mixtures in rat primary hepatocyte cultures. — *Toxicology* — V 62 — № 2 — P 161-73 — 1990.
14. Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов I-IV групп: Справ. изд. / *А.Л.Брандман, Г.А.-Гудзовский, Л.С.Дубейковская* и др.; под ред. *В.А.Филова* и др. Л.: Химия, 1988. 512 с.

**Резюме**

**ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ДІЇ МАЛИХ ДОЗ КАДМІЮ І РТУТІ**

*Большой Д.В., Пихтеева О.Г.*

На підставі даних, одержаних в експериментах на лабораторних тваринах, показано, що в суспільній свідомості небезпека кадмію не виправдано занижена в порівнянні зі ртуттю. Обґрунтовується недостатність і обмеженість пояснення токсичності важких металів, зокрема кадмію і ртуті, однієї лише формулою «тіолові отрути».

Вивчені розподіл і токсикокінетика кадмію і ртуті в органах і тканинах щурів, динаміка рівнів металотіонеїнів при введенні тваринам цих важких металів внутрішньошлунково.

Доводиться визначаюче значення хімічних і фізико-хімічних властивостей елементів на їх токсикологічні характеристики. Показані схожість і відмінність кадмію і ртуті в плані токсикодинамики і токсикокінетики їх сполук.

**SUMMARY**

**COMPARATIVE ESTIMATION OF METABOLIC INFRINGEMENTS AT ACTION OF SMALL DOZES OF CADMIUM AND MERCURY**

*Bolshoy D.V., Pykhteeva E.G.*

On the basis of the experimental data it is shown that in public consciousness the danger of cadmium is unfairly underestimated in comparison with mercury. Insufficiency and limitation of an explanation of toxicity of heavy metals, in particular cadmium and mercury, by only one formula "thiol poisons" is proved.

Distribution and toxicological genetics of cadmium and mercury in the bodies and tissues of rats, dynamics of metallothioneins levels at a priming of animals by the heavy metals under study are investigated in vivo.

The leading value of chemical and physical and chemical properties of elements on their toxicological characteristics is proved. Similarity and distinction of cadmium and mercury from the point of view of toxicodynamics and toxicokinetics of their compounds are shown.

18

УДК 662.613.541.6.615.009:612-083

**ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ПРОДУКТОВ ГОРЕНИЯ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ НА УРОВЕНЬ КАТЕХОЛАМИНОВ В ОРГАНАХ ОПЫТНЫХ ЖИВОТНЫХ**

*Нехорошкова Ю.В., Селиваненко Н.Г.  
УкрНИИ медицины транспорта, Одесса*

**АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ**

В настоящее время среди причин гибели людей в результате аварийных ситуаций ведущее место занимают пожары. Потенциальная опасность при пожарах возрастает в связи с широким применением в народном хозяйстве различных полимерных материалов [1]. И, хотя увеличивается количество трудновозгорающихся и самозатухающих материалов, даже эти полимеры при попадании в зону открытого пламени, что бывает при пожарах, подвергаются термоокислительной деструкции с выделением значительного количества разнообразных токсичных веществ. Сложный химический состав и своеобразная структура полимерных материалов определяют многообразие химических соединений, которые могут выделяться при горении. Среди

них обнаруживаются такие токсические вещества, как цианистые, фосфорорганические, окись углерода, хлористый водород и др [2].

Продукты горения, интенсивно воздействуя на организм, могут вызывать нарушение гомеостаза, функциональные и структурные нарушения за очень короткий промежуток времени. При этом, во-первых, организм отвечает на чрезвычайные воздействия (отравление продуктами горения), неспецифической адаптивной реакцией, реализующейся через гипофиз-адреналовую [3] и симпато-адреналовую системы, что ведёт к возникновению дисрегуляторных заболеваний по Крыжановскому. Во-вторых, для многих веществ, выделяющихся при горении, характерным является непосредственное нейротоксическое,