

УДК 616.839.2–018:615.916.1:546.49

© Л. М. Сокурено, Ю. Б. Чайковский, И. М. Андрусихина, 2013

## ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМА ТОКСИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ РТУТИ

**Л. М. Сокурено, Ю. Б. Чайковский, И. М. Андрусихина\****Кафедра гистологии и эмбриологии (зав. – д. мед. н., проф. Чайковский Ю. Б.), Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца. 01069 Украина, г. Киев, бул. Шевченко, 13. E-mail: yuchaiko@i.ua**\* ДУ «Институт медицины труда НАМН Украины». 01000 Украина, г. Киев, ул. Саксаганского, 75.*

### FEATURES OF MERCURY TOXIC INFLUENCE MECHANISM

**L. M. Sokurenko, Yu. B. Chaikovsky, I. M. Andrusishina**

#### SUMMARY

Neurons in the grey matter of spinal cord ventral horns were studied by ultramicroscopic method in research on white rats at short and long exposition to small doses of mercury chloride. Content of Mg, Cu, K, Zn, Se, Li was also determined. Morpho-functional transformations of neurons and neuroglia were established. Comparing the data obtained with literature, assumption was made about mercury salts influence in relation to reversible and irreversible changes of spinal cord motoneurons.

### ОСОБЛИВОСТІ МЕХАНІЗМУ ТОКСИЧНОГО ВПЛИВУ РТУТІ

**Л. М. Сокурено, Ю. Б. Чайковський, І. Н. Андрусихина**

#### РЕФЕРАТ

В дослідженні на щурах лінії Вістар за короткотривалої та довготривалої експозиції малими дозами хлориду ртуті електронномікроскопічним методом вивчалися моторні нейрони передніх рогів сірої речовини спинного мозку, а також визначали вміст Mg, Cu, K, Zn, Se, Li. Виявлено морфофункціональні перетворення нейронів і нейроглії. Порівнюючи отримані дані з даними літератури, запропоновано припущення щодо механізмів розвитку зворотних і незворотних змін мотонейронів спинного мозку під впливом солей ртуті.

**Ключевые слова: спинной мозг, интоксикация, хлорид ртути, микромеркуриализм.**

Актуальность вопросов, связанных с ростом заболеваемости в результате промышленного загрязнения, определена высоким уровнем вредных факторов окружающей среды различного происхождения в Украине [1] и во всем мире (United Nations Environment Programme; 2001). Причем зачастую доминируют химические токсиканты [2]. Одним из них является ртуть. Ведущими направлениями научных исследований и практической деятельности ученых по ртутной безопасности становится борьба с микромеркуриализмом [3], который прежде всего сказывается на нервной системе, что находит свое отражение в многочисленных нервных расстройствах, которые чаще маскируются под другие заболевания.

Целью данного исследования было выявление морфофункциональных особенностей звеньев и механизма нейротоксического действия ртути.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на крысах линии Вистар массой 150–200 г., содержащихся в стандартных условиях вивария. Животные были разделены на 3 группы (всего 30 животных). Первая (I) группа изучалась, как контроль. Во второй и третьей группах вводили внутрибрюшинным путем в течение 2 или 10 недель хлорид ртути в дозе 1/100 ЛД<sub>50</sub> (кратковременная и долговременная экспозиция).

Материалом исследований послужили поясничные и крестцовые сегменты спинного мозга,

которые формируют эфферентный компонент седалищного нерва и относятся ко всем шести нейронным популяциям IX пластины (по Рекседу) серого вещества пояснично-крестцового отдела спинного мозга на уровне L<sub>2</sub>-S<sub>1</sub>, полученные в результате плановой экспериментальной тематики, выполненной на кафедре гистологии и эмбриологии Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ кафедры «Изучить морфологические изменения нервной системы в условиях действия физических и химических факторов и возможностей их коррекции», № госрегистрации 0106U002345, и «Изучение нервной, иммунной систем и сердца в условиях действия экзогенных и эндогенных факторов», № госрегистрации 0109U000091. Исследовали моторные нейроны передних рогов электронномикроскопически и общеморфологическими методами. Определяли содержание Mg, Cu, K, Zn, Se, Li в процентных соотношениях к общему количеству просчитанных макро-и микроэлементов в группе. Статистическую обработку полученных результатов проводили методами вариационной статистики с использованием программ Microsoft Excel и "Statistica 4.0" (Statistica Inc. USA).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При кратковременной экспозиции в нейронах спинного мозга происходят процессы компенса-

онных изменений, направленных на привлечение внутренних резервов для восстановления функционального состояния (высвобождение продуктов синтеза из белоксинтезирующих органелл), а при длительной – процессы декомпенсации (деструктуризация канальцев эндоплазматической сети, деструкция рибосом и полисом, но появляется большое количество вторичных лизосом, а также отмечается нарушение структуры митохондрий, в которых накапливаются, по данным литературы, ионы ртути) [4]. Ультраструктурные изменения отражают последовательные стадии одного и того же патологического процесса, который характеризуется стадиями компенсации, выраженных изменений и декомпенсации.

В ходе исследования выявлено, что межклеточные контакты эндотелиоцитов испытывают незначительные изменения. Даже в случае выраженных повреждений соседних клеток связь в области межклеточных контактов не прерывалась. Однако в условиях экспозиции хлоридом ртути контакты между нейронами демонстрируют расширенные синаптические щели, отсутствие синаптических пузырьков в пресинаптическом и постсинаптическом полюсах, а также дезагрегацию системы нейрофиламентов.

В спинном мозге крыс под воздействием малых концентраций ртути выявляется снижение содержания таких важных для функционирования нервной ткани элементов как магний, цинк, селен, литий и медь. Причем в нейронах происходит снижение уровня магния, который является маркером апоптозных нервных клеток, а также влияет на активность нейромедиатора глицина, участвующего в поддержании точности движений, тонкой моторики, поддержании позы. Снижение его содержания во многом обуславливает клиническую картину микромеркуриализма. Данные по росту тонуса сосудов при снижении уровня магния, позволяют воспринимать дистрофические изменения нейронов и нейроглии не только как непосредственное повреждение хлоридом ртути, но и как косвенное действие через патологические изменения стенок сосудов. Влияние снижения содержания магния также сказывается на нервных волокнах и межклеточных контактах, что подтверждено ультрамикроскопическими изменениями в спинном мозге и чувствительных узлах исследованных животных. Цинк участвует в регуляции фермента тирозинкиназы, который проводит сигналы от нейротрофических факторов в ростовых сигнальных системах нейронов и нейроглии, а также защищает нейроны от избытка оксида азота [5]. С другой стороны, цинк, который выходит из клеток в межклеточное вещество, осуществляет токсическое воздействие на нейроны. Это дает право рассматривать этот процесс также как один из патологических механизмов воздействия ртути. Причем, согласно данным литературы, первой страдает ядерная фракция цинка, что приводит к нарушению способности

к обучению и памяти, а соответственно и отражает тот период микромеркуриализма, когда по клинической картине его трудно диагностировать. Концентрация антагониста ртути – селена – практически равна нулю, что свидетельствует о высокой конкурентной способности ртути за места связывания в серосодержащих ферментах и белках. Поскольку селен является тормозящим фактором при аутоиммунных процессах, то снижение его концентрации может обуславливать еще один механизм патологического действия ртути – аутоиммунный. Содержание лития возрастает при краткосрочной экспозиции хлоридом ртути, но существенно уменьшается при долгосрочной, что достоверно обусловлено конкурентным связыванием с металлолигандными доменами субъединиц G1-белков и нейропротекторным действием на нейроны. Литий участвует в обмене медиаторов и этим можно объяснить компенсаторные реакции нейронов при кратковременной экспозиции сулемой (активация синтетических процессов органелл нейронов и интенсивное высвобождение нейромедиаторов), а при длительном – происходят процессы истощения, что соответствует уменьшению уровня лития. Кроме того, по данным литературы большие дозы лития снижают эксайтотоксичность глутамата и аспартата, которые играют важную роль в патогенезе ртутной интоксикации. Это также можно рассматривать как механизм защиты от токсического воздействия ртути. Уровень меди, которая является антагонистом цинка, соответственно снижается. Как известно из научных источников, медь, как и селен, формирует металлосоодержащие кластеры в каталитическом центре супероксиддисмутазы и, таким образом, привлекается к антиоксидантным реакциям нейронов и нейроглии. Медь, как цинк и селен, стабилизирует нейрофиламенты и нейротрубочки цитоскелета нейрона, которые поддерживают межклеточный обмен, а также анте- и ретроградное перемещение веществ, медиаторов и органелл вдоль аксонов [5].

#### ВЫВОДЫ

Обнаруженные морфофункциональные преобразования нейронов и нейроглии являются основной причиной неврологических расстройств, которые в клинике проявляются при длительном поступлении малых доз ртутных соединений.

Сравнивая полученные данные с данными литературы, можно предположить, что на механизмы развития обратимых и необратимых изменений мотонейронов спинного мозга влияют соли ртути, которые, попав в кровь, легко проникают через гематоэнцефалический барьер, существенно снижая уровни метаболизма нейронов и нейроглии, уменьшают транспорт глюкозы к ним, блокируют работу  $\text{Na}^+$  каналов, снижают приток  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку, разрушают мембрану нейронов, блокируют SH-группы, блокируют синапсы.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В дальнейших исследованиях будет проведено определение звеньев механизма нейротоксического действия других тяжелых металлов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сердюк А. М. Екологічна безпека України/А. М. Сердюк//Довкілля та здоров'я. – 1996. - № 1. – С. 4–7.

2. Омельчук С. Т. Гигиена применения пестицидов и агрохимикатов на территориях, которые испытали радиоактивное загрязнение, и в зонах чрезвычайных экологических ситуаций: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.02.01/С. Т. Омельчук. – К., 2001. – 35 с.

3. Трахтенберг И. М. Влияние малых доз ртути на клетки спинномозговых ганглиев крыс/И. М. Трахтенберг, Ю. Б. Чайковский, Л. М. Сокурено//3-й съезд токсикологов России 2–5 декабря 2008 г. Москва/М-во здравоохранения и соц развития Российской федерации. – М., 2008. – С. 302–303.

4. Курляндский Б. А. Основные направления международной деятельности по медицинским проблемам химической безопасности и возможности их реализации в Российской Федерации/Б. А. Курляндский//Токс. вестн. – 2001. – № 6. – С. 2–5.

5. Громова О. А. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии/О. А. Громова, А. В. Кудрин. – М.: Алев-В, 2001. – 272 с.