

УДК 577.151:54-38

Гончаренко О. В., Коновалова О. О.

ВИВЧЕННЯ ДІЇ ТОКСИЧНИХ ДОЗ СВИНЦЮ НА МІНЕРАЛЬНИЙ ОБМІН ЩУРІВ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ

Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

Ключові слова: пектин, кальцій, магній, свинець, макроелементи, мікроелементи

Попередніми дослідженнями [1, 4] було встановлено, що сучасний біохімічний спектр вмісту мікро- та мікроелементів оточуючого середовища (грунтів, води, продуктів харчування) характеризується значними змінами. Динаміка цих змін відзначається збільшенням концентрації важких металів, а також мікроелементів, що раніш відносили до розряду суворо контрольованих через несприятливу дію на протікання багатьох життєво важливих біохімічних процесів. Прикладами таких елементів є Pb, Hg, Mn, Zn тощо. Такі результати отримано при дослідженні питної води та ґрунтів з території шкіл Запоріжжя, Києва, Харкова, Краснограда Харківської області [1, 2]. Частіше зустрічаються комплексні забруднення. Регіони проживання, забруднені елементами Pb, Hg, Mn в концентраціях, що не відповідають припустимим рівням, характеризуються погіршенням стану здоров'я, зростанням кількості патологічних станів.

Процес забруднення середовища призводить і до перерозподілу шляхів макро- та мікроелементного обміну в організмі. Ця проблема вивчена недостатньо. Не виявлено біохімічних механізмів порушень, що індуковані перерозподілом макро- та мікроелементів в організмі. Практично відсутні дані щодо несприятливого впливу на організм людини малих концентрацій таких елементів, як Pb та Mn.

У теперішній час підвищену зацікавленість викликає свинець як головний забруднювач оточуючого середовища, що загрожує здоров'ю мільйонів людей, особливо дітей. Всмоктування цього мікроелементу з травного тракту у дітей відбувається у 3 рази швидше, ніж у дорослих. Механізми токсичної та фізіологічної дії цього мікроелементу до цього часу вивчені досить слабо. Свинець відомий людству з давніх часів як кумулятивна отрута. Він викликає у дітей психофізіологічні порушення, розвиток анемії, зниження рівня вітаміну D в крові. При достатньо низьких концентраціях він впливає нейротоксично, як наслідок такої дії у дитини можливі поведінкові

порушення, відхили у взаємовідносинах, розсіяна увага, труднощі у навчанні. Вплив свинцю викликає певні зміни в серцево-судинній системі. У дітей молодшого шкільного віку при тривалому надходженні свинцю спостерігається розповсюдженість захворювань сечової системи в декілька разів більше звичайного; а у дітей старшого віку — неврози, енурези, епісиндроми [3, 10, 11]. Проблема токсичної дії свинцю на дітей в останній час в головному розглядається з позиції впливу низьких, екологічно обумовлених концентрацій цього токсиканту. Навіть незначні концентрації свинцю в продуктах харчування, воді, побутовому пилу можуть, у зв'язку з особливостями дитячого організму, впливати нейротоксично, наслідком чого є відставання в психічному та речовому розвитку. Свинець швидко накопичується при нестачі кальцію та цинку й поглиблює дефіцити цих елементів.

Саме такі співвідношення основних мінеральних речовин спостерігаються в багатьох регіонах проживання в Україні, коли підвищення концентрації свинцю супроводжується зниженням вмісту кальцію [7].

Зв'язок роботи з важливими науковими програмами та практичними завданнями. Робота виконувалась в межах НДР 4.05.2 Розроблення технології одержання комбінованих адаптогенних фармацевтичних препаратів на рослинній основі (за Держзамовленням).

Формулювання цілей роботи

В даній роботі висловлюється гіпотеза, що в обставинах, що склалися, корекцію порушень мінерального обміну необхідно проводити шляхом одночасного відновлення вмісту іонів кальцію та виведення іонів важких металів, зокрема, свинцю. Дослідження професора J. Oleszkewicz (1998) демонструють результати парних взаємовідносин магнію з кальцієм і свинцем. В літературі найбільш повно вивчені споріднені біохімічні взаємовідносини магнія з кальцієм, марганцем і свинцем. V. D. Antonenkov, P. P. Van-Veldhoven, G. P. Mannaerts (1999) на великому клінічному матеріалі показали спроможність препаратів, які вміщують магній, витіснити з організму надмірну кількість свинцю [9].

Для вирішення цієї задачі було розроблено препарат «Кальцій/магній-пектин» [5]. Пектин, що входить до складу препарату, — це ефективний ентеросорбент і комплексоутворювач, який може сорбувати й міцно утримувати різні види мікроорганізмів, токсини, що ними виділяються, біологічно шкідливі речовини, здатні накопичуватися в організмі, а саме: іони токсичних металів,

пестициди, радіонукліди. Пектини, крім того, мають властивість посилювати та пролонгувати дію біологічно активних сполук. Застосування пектинів у лікарських препаратах замість традиційних наповнювачів підвищує їх біодоступність та засвоюваність в організмі [6]. Отже, пектин може здійснювати детоксикацію організму за рахунок виведення радіонуклідів, важких металів та інших ксенобіотиків. Виведені з організму пектином свинець та інші двовалентні іони важких металів будуть замінюватись на необхідні організму двовалентні іони магнію та кальцію.

Головною метою роботи було експериментальне вивчення особливостей впливу токсичних доз свинцю на мінеральний обмін у щурів та його корекція препаратом „Кальцій/магній-пектин”

Для експерименту було взято чотири групи тварин (білих щурів, по 7 у кожній групі). Першій групі щурів перорально вводили розчин препарату «Кальцій/магній-пектин» з еквівалентною кількістю кальцію 50 мг на 1 кг маси (50 мг/кг) та еквівалентною кількістю магнію - 4 мг/кг (біотичні дози мікроелементів для щурів). Другій групі крім такої ж дози препарату «Кальцій/магній-пектин» внутрішньом'язово вводили розчин солі свинцю $(Pb(CH_3COO)_2 \times 3H_2O)$ з еквівалентною кількістю свинцю 50 мг на 1 кг маси щура (50 мг/кг). Третій групі лише вводили внутрішньом'язово розчин солі свинцю $(Pb(CH_3COO)_2 \times 3H_2O)$ (50 мг/кг). Доза свинцю, що застосовувалася нами в експерименті, була токсичною для щурів та розраховувалась виходячи з відомої з літератури ЛД50 [8]. Четверта група була контрольною. Вплив на щурів тривав протягом 7 днів, після чого була проведена евтаназія.

Було досліджено концентрації кількох макро- і мікроелементів у різних органах щурів (див. таблиці). Ефект комбінованої дії препарату і важкого металу в ході експерименту визначали в тому числі за такими інтегральними показниками як смертність та зміна маси тварин. Вміст макро- і мікроелементів визначали методом атомно-абсорбційної спектрофотометрії на спектрофотометрі СП-115-М1 з використанням ламп із порожнім катодом (тип ЛПК). Отримані результати обробляли за допомогою програми Microsoft Excel.

Результати дослідження

Отримані результати наведені в таблиці 1. Виявлено, що введення препарату «Кальцій/магній-пектин» призводить до зниження вмісту свинцю, та підвищення концентрації есенціальних елементів — кальцію та магнію в органах та тканинах піддослідних щурів. Наявність пектину у препараті покращує детоксикаційну функцію печінки. Загальним ефектом дії препарату можна вважати сорбцію

надлишку ксенобіотиків на пектині та виведення свинцю кальцієм та магнієм. Завдяки утворенню комплексів з пектином кальцій та магній стають більш біодоступними, а їхнє поступове вивільнення з пектину сприяє кращому засвоюванню.

Таблиця 1. Вміст макро- і мікроелементів в органах щурів після введення свинцю та вживання препарату «Кальцій/магній - пектин», мг/100 г.

Група Органи	контроль	Pb	"Кальцій/магній -пектин"+Pb	"Кальцій/магній -пектин"
цинк				
Нирки	2,15±0,42	2,54±0,40	2,89±0,29	2,69±0,14
Кістка	3,11±0,29	3,08±0,39	3,11±0,50	2,73±0,34
Селезінка	1,47±0,77	2,25±0,22	1,89±0,44	1,99±0,18
М'язи	2,46±0,55	2,93±0,39	2,73±0,60	2,72±0,24
Печінка	1,90±0,77	3,04±0,10	2,31±0,55	3,36±0,21
Серце	1,40±0,72	1,78±0,20	2,17±0,32	1,90±0,13
мідь				
Нирки	0,199±0,046	0,181±0,054	0,118±0,009	0,117±0,041
Кістка	0,195±0,047	0,187±0,053	0,110±0,016	0,265±0,064
Селезінка	0,146±0,029	0,112±0,033	0,144±0,042	0,118±0,042
М'язи	0,208±0,078	0,099±0,020	0,066±0,018	0,176±0,026
Печінка	0,134±0,012	0,041±0,001**	†0,120±0,030	0,204±0,033
Серце	0,198±0,025	0,021±0,005**	0,185±0,080	0,062±0,019**
свинець				
Нирки	1,67±0,31	2,72±0,30*	2,00±0,56	2,34±0,22
Кістка	2,90±0,68	3,41±1,46	1,15±1,05*	1,14±0,41*
Селезінка	2,14±0,74	3,25±0,33	†0,94±0,35	0,84±0,46
М'язи	2,05±0,50	3,86±1,45	2,37±0,84	0,35±0,07
Печінка	1,75±0,74	2,59±0,30	††1,37±0,31	1,41±0,45
Серце	2,61±0,47	2,97±0,2	†0,89±0,40*	1,97±0,41
кальцій				
Нирки	1,93±0,76	2,83±0,96	2,70±0,76	2,02±0,86
Кістка	2,37±0,22	1,75±0,98	3,42±1,33	3,76±1,55
Селезінка	3,72±0,73	0,61±0,54*	2,22±1,15	2,18±1,22
М'язи	0,86±0,48	2,46±0,56*	2,73±1,19	2,96±0,84*
Печінка	3,17±1,19	3,81±0,51	3,26±0,72	4,49±1,05
Серце	2,30±1,32	0,60±0,08*	†2,91±0,67	1,69±0,64
магній				
Нирки	39,1±10,1	41,0±9,4	†70,0±4,8*	65,0±2,7*
Кістка	42,9±15,8	40,3±9,9	†68,4±5,3	63,3±6,3
Селезінка	35,1±9,3	56,9±7,2	53,5±12,2	66,6±11,0
М'язи	44,3±17,1	50,5±9,0	63,2±3,6	54,7±10,3
Печінка	24,0±8,6	51,3±0,1*	54,8±3,0	64,0±1,7*
Серце	42,9±11,2	50,7±14,6	61,5±9,7	55,6±2,3

Примітки:

* — значущість розходжень з контролем на рівні 0,05 † — значність розходжень з Pb на рівні 0,05

** — значущість розходжень з контролем на рівні 0,001 †† — значність розходжень з Pb на рівні 0,001.

Аналіз даних, наведених у таблиці 1, показує, що вміст **цинку** у всіх органах та тканинах (за винятком кісткової) підвищився при введенні свинцю. Одночасне введення препарату «Кальцій/магній-пектин» також збільшує рівень цинку (але великий розкид робить отримані результати не достовірними). Тому ми можемо зробити висновок, що введення свинцю та препарату «Кальцій/магній-пектин» щурам не мали будь-якого суттєвого значення для обміну цинку в організмі тварин.

Дослідження вмісту **міді** виявило, що вплив свинцю призводить до значного зниження вмісту міді в печінці та серці. Препарат «Кальцій/магній-пектин» виявився здатним компенсувати цей вплив (достовірно для печінки).

Введення свинцю суттєво зменшило вміст **кальцію** в селезінці та серці. Введення препарату «Кальцій/магній-пектин» стабілізувало вміст кальцію у серці та наблизило до норми в селезінці. Також спостерігалось достовірне збільшення вмісту кальцію у м'язах при введенні свинцю та препарату «Кальцій/магній-пектин», це можна пояснити антогонізмом кальцію та свинцю. Кальцій, що вводиться з препаратом «Кальцій/магній-пектин», ефективно засвоюється організмом та виміщає свинець.

З аналізу вмісту **магнію** витікає, що у групах, які приймали «Кальцій/магній-пектин», спостерігається збільшення рівня магнію у нирках, печінці та, у меншій мірі, у кістках. Свинець значно не вплинув на показники вмісту магнію окрім печінки, де спостерігалось значне його підвищення, що може свідчити про значну роль магнію в процесах виведення та інкапсуляції токсинів печінкою.

У кількох досліджуваних щурів, яким вводився препарат свинцю, було виявлено великий вміст **свинцю** у м'язах. Серед інших особливостей слід відмітити, що щури, яким вводився «Кальцій/магній-пектин» мають помітно менший рівень свинцю у кістках, що може бути пояснено активним накопиченням магнію та кальцію саме у цих тканинах.

Підсумовуючі головні моменти з аналізу наведених таблиць з даними, відзначимо наступне. Введення свинцю негативно відбивається на мінеральному складі кісток: в них збільшується вміст свинцю та знижується кількість кальцію, що, за даними літератури [5], призводить до підвищеної ламкості кісток (остеопороз) через меншу міцність сполук свинцю порівняно зі сполуками кальцію. Крім того, у нирках відзначається як підвищений вміст свинцю (через те що він активно виводиться з сечею), так і підвищений вміст кальцію який, через витіснення з кісткової тканини, починає виводитись з організму.

Витісненням кальцію з кісток може пояснюватись також невелике зростання вмісту цього елемента у м'язах та печінці. Це є несприятливою прогностичною ознакою через ризик виникнення піску та каменів у нирках та жовчному міхурі. Щодо інших органів, помічено лише тенденцію до підвищення вмісту свинцю в селезінці, що може при подовженні впливу цього важкого металу призвести до порушень кровотворення. За даними літератури [8], взята нами доза свинцю викликає у щурів анемію. Отже, свинець головним чином впливає на печінку, селезінку та м'язи (сердечний включно). А саме ці органи є найбільш метаболічно активними. Загальним наслідком дії свинцю є його накопичення в органах (включаючи такі метаболічно інертні, як кістки).

Прийом препарату «Кальцій/магній пектин» призвів до повної нормалізації рівня кальцію в кістках та часткової – у нирках. Щодо свинцю, то вміст його у кістках почав знижуватись (повна нормалізація не може бути досягнута за 1 тиждень вживання препарату через перевагу свинцю у конкуренції з кальцієм). Слід відзначити, що комбінація в препараті кальцію з магнієм та пектином призвела до того, що вживання препарату нормальними щурами не збільшило у них рівень кальцію у всіх досліджених органах та тканинах (окрім м'язів), що є свідомством того, що до організму не надійшов надлишок кальцію, що може переходити у нерозчинні форми із небажаними наслідками для стану здоров'я.

Результати експерименту доводять висловлені нами припущення, що препарат «Кальцій/магній пектин» сприяє як виведенню надлишку свинцю (а у природних умовах – й інших забруднювачів) з організму, так і нормалізації мінерального обміну. Поряд з цим треба відмітити, що стабілізація кальцію та магнію в пектині дає можливість цим елементам потрапляти до організму поступово, що краще сприяє відновленню фізіологічно доцільних співвідношень макро- та мікроелементів в органах та тканинах. Слід відзначити, що прийом препарату протягом 7 діб дозволив нормалізувати мінеральний обмін лише в найбільш метаболічно активних органах (печінка, нирки, серце, м'язи), для повного очищення від ксенобіотиків таких тканин, як кісткова, потрібен триваліший прийом препарату – за тиждень зміни в них лише почалися.

Висновки

Виявлено, що «Кальцій/магній-пектину» призводить до зниження вмісту важких металів (свинцю) та підвищення концентрації есенціальних елементів, кальцію та магнію в органах та тканинах піддослідних щурів. З'ясовано, що введення препарату,

стабілізованого у пектині, покращує детоксикаційну функцію печінки. Загальним ефектом дії препаратів, стабілізованих у пектині, можна вважати сорбцію надлишку ксенобіотиків на пектині та конкурентна їх заміна на есенціальні елементи в біотичній кількості. Завдяки утворенню комплексів з пектином амінокислоти та метали, введені до складу препаратів, стають більш біодоступними, а їхнє поступове вивільнення з пектину сприяє кращій засвоюваності.

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку

Таким чином, отримані результати підтвердили, що препарат „Кальцій/магній-пектин” дозволить ліквідувати дисбаланс мінеральних речовин, що спостерігається в окремих регіонах України, зокрема велику нестачу кальцію та магнію, яка виявлена нами при обстеженні населення Харківської, Запорізької, Сумської, Полтавської областей, поповнити організм речовинами, які необхідні йому з урахуванням регіону проживання, і одночасно здійснити детоксикацію організму за рахунок виведення радіонуклідів, важких металів та інших ксенобіотиків. Нестача кальцію в організмі жителів України призводить до порушень системи згортання крові, остеопорозів, захворювань нервової системи. Нова форма препарату кальцію дозволила підвищити його біодоступність, тобто вирішити основну проблему, з якою зустрічаються розробники препаратів кальцію –проблему його низького засвоєння в організмі. Магній як синергіст кальцію полегшив його засвоюваність, а їх сумісна дія сприятиме регуляції нервово-м’язового збудження та функціонування центральної нервової системи. Виведені з організму пектином свинець та інші двовалентні іони важких металів будуть замінюватись на необхідні організму двовалентні іони – іони кальцію та магнію.

Створений на основі пектину препарат спроможний природними засобами включатися до метаболізму людського організму та відновлювати у ньому порушені ланки; детоксикація організму та оптимізація мінерального обміну сприятиме покращенню здоров’я української нації та мотивації на здоровий спосіб життя. Препарат „Кальцій/магній-пектин” може бути після відповідних клінічних випробувань бути рекомендований до застосування мешканцями забруднених важкими металами регіонів України.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авцын А.П., А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология // АМН СССР, – М.: Медицина, 1991. - 496 с.
2. Гончаренко М.С., Коновалова Е.О., Кобзарь Н.В., Гончаренко А.В., Светлакова Н.Н., Лебедев В.А. Состояние минерального обмена у детей из различных экологических районов и пути его коррекции // Экология и

- здоровье человека. Охрана водного и воздушного бассейнов. Утилизация отходов: Сборник научных трудов XI Междун. научно-технич. конф. Т II. — Бердянск, 9-13 июня 2003 г. — С. 328-335.
3. Гончаренко М.С., Коновалова О.О., Гончаренко О.В., Світлакова Н.М. Вплив екологічних чинників на стан мінерального обміну у школярів міст Запоріжжя і Харків та шляхи його корекції // Людина та навколишнє середовище — проблеми безперервної екологічної освіти в вузах // Збірник наукових праць. — Одеса, 21-24 вересня 2004. — С. 107-109.
 4. Западнюк И. П., Западнюк В. И., Захария Е. А., Западнюк Б. В. Лабораторные животные. - К.: Вища школа. — 1983. — 388 с.
 5. Комиссаренко С. Н. , Спиридонов Н. В. Пектины – их свойства и применение. // Растительные ресурсы. - 1998. - Т. 34. Вып. 1. – С. 111-119.
 6. Коновалова О.О., Світлакова Н.М., Кобзар Н.В., Бірюкова В.С., Кравченко Р.М., Овдієнко Л.К. Визначення коригуючої дії фітокоректору сироп “Валеотон” на макро – та мікроелементний склад слини учнів великих промислових міст України // Валеологія: сучасний стан, напрямки та перспективи розвитку: Матер. II міжнар. наук.-практ. конф. Т.ІІ — Харків, 2-4 квітня 2004. — С. 93-101.
 7. Коновалова О. О., Світлакова Н.М., Касьяненко О.А., Святушенко О.В., Гончаренко О.В., Рамбарун Прокаш. Фітокорекція провідних антропоєкологічних факторів ризику здоров'я в деяких регіонах України. // III міжнар. наук.-практ. конф. Т.ІІ — Харків, 8-10 квітня 2005. — С. 84-90.
 8. Патент України на корисну модель № 22678, заявл. 11.12.006, заявка № U 2006 13108; кл. МПК А61К 33/06, 31/732 Назва «Фармацевтична композиція для усунення дефіциту і нормалізації обміну магнію і кальцію в організмі / Гончаренко М.С., Коновалова О.О., Січкара А.А., Андрейко Г.П. / Заявн. Гончаренко М.С. / Опубл.25.04.2007, б. № 5
 9. Скальный А.В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение).– М., 1999. – 96 с.
 10. Скальный А.В., Кудрин А.В. Радиация, микроэлементы, антиоксиданты и иммунитет (микроэлементы и антиоксиданты в восстановлении здоровья ликвидаторов аварии на ЧАЭС). - М.: Лир Макет, 2000. – 421 с.
 11. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Николай С.Л. Магний в медицине. – Кишинев, 1992. – 101 с.

**Гончаренко О. В. , Коновалова Е. О.
ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ ТОКСИЧНЫХ ДОЗ СВИНЦА НА
МИНЕРАЛЬНЫЙ ОБМЕН КРЫС И ЕГО КОРРЕКЦИЯ**

Ключевые слова: пектин, кальций, магний, свинец, макроэлементы, микроэлементы

Методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии исследован микроэлементный состав различных органов и тканей крыс, которым были введены токсичные дозы свинца. Изучено корригирующее влияние препарата «Кальций/магний-пектин» на содержание кальция, магния, свинца, цинка, меди в сердце, почках, печени, селезенке, мышечной и костной тканях крыс. Полученные данные свидетельствуют о детоксицирующем действии этого препарата, основанном на способности пектина связывать и выводить тяжелые металлы и на

антагонистичном взаимодействии кальция со свинцом, которое усиливается пектином и магнием, что приводит к выведению избытка этого токсичного элемента из организма.

Goncharenko O. V., Konovalova O. O.
**STUDY OF THE EFFECT OF TOXIC DOSES OF LEAD ON RATS’
MINERAL METABOLISM AND CORRECTION**

Keywords: pectin, calcium, magnesium, lead, macronutrients, microelements

Using the method of atom-absorbtion spectrophotometry, the paper investigates the microelement composition of different organs and tissues of rats under toxic doses of lead. The remedial influence of the preparation «Calcium/magnesium-pectin» on the content of calcium, magnesium, lead, zinc, copper in the heart, kidneys, liver, spleen, muscle and bone tissues of rats was studied. Research findings testify to the detoxifying effect of this preparation based on the ability of pectin to bind and remove heavy metals and on the antagonistic calcium – lead interaction enhanced by pectin and magnesium, which results in the removal of the excess of this toxic element from the organism.