

ВЛИЯНИЕ ИНТОКСИКАЦИИ МЕДНО-ЦИНКОВОЙ КОЛЧЕДАННОЙ РУДОЙ НА СОДЕРЖАНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ОРГАНАХ КРЫС

Саптарова Л.М.¹, Байбурина Г.А.¹, Бикметова Э.Р.¹, Имельбаева Э.А.¹, Байбурина Д.Э.¹, Тухбатова А.В.¹, Галимов Ш.Н.¹

¹ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, e-mail: rectorat@bashgmu.ru

В статье рассматривается количественное содержание ионов меди и цинка в крови, печени, почках и мозге в динамике трехмесячной интоксикации животных медно-цинковой колчеданной рудой и в период восстановления. Исследование показало, что избыточное поступление этих металлов при хронической интоксикации взвесью медно-цинкового порошка приводит к увеличению содержания ионов меди в крови, печени и почках и снижению содержания микроэлементов в минерализатах мозга. В печени и почках наблюдается накопление содержания ионов цинка, в крови и мозге его концентрация снижается. После восстановительного периода длительностью 1 месяц содержание меди в крови и печени остается повышенным, а в минерализатах почек и мозга – ниже контрольного уровня. Содержание цинка после периода восстановления в минерализатах почек увеличивается, а в крови, печени и мозге становится ниже контрольного уровня. Отмечается реципрокность в динамике содержания ионов: увеличение содержания меди в крови и печени при интоксикации, сопровождается снижением содержания цинка после реабилитации; уменьшение содержания меди в минерализатах почек сопровождается увеличением содержания цинка в периоде восстановления. Наблюдается конкуренция металлов, при низком содержании ионов их всасывание происходит активно, при увеличении концентрации всасывание осуществляется пассивной диффузией. Накопление ионов тяжелых металлов вызывает эндогенную интоксикацию и может представлять мутагенную, онкогенную опасность.

Ключевые слова: цинк, медь, органы, крысы, медно-цинковая колчеданная руда.

INFLUENCE OF INTOXICATION WITH COPPER-ZINC PYRITE ORE ON THE CONTENT OF MICROELEMENTS IN THE ORGANS OF RATS

Saptarova L.M.¹, Bayburina G.A.¹, Bikmetova E.R.¹, Imelbaeva E.A.¹, Bayburina D.E.¹, Tukhbatova A.V.¹, Galimov Ch.N.¹

¹Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Ufa, e-mail: rectorat@bashgmu.ru

The article discusses the quantitative content of copper and zinc ions in the blood, liver, kidneys and brain in the dynamics of a three-month intoxication of animals with copper-zinc pyrite ore and during the recovery period. The study showed that the excessive intake of these metals during chronic intoxication with a suspension of copper-zinc powder leads to an increase in the content of copper ions in the blood, liver and kidneys and a decrease in the content of trace elements in brain mineralizates. In the liver and kidneys, the accumulation of zinc ions is observed, in the blood and brain, its concentration decreases. After a recovery period of 1 month, the copper content in the blood and liver remains elevated, and in the mineralization of the kidneys and brain below the control level. The content of zinc after a period of recovery in the mineralizates of the kidneys increases, and in the blood, liver and brain becomes below the control level. Reciprocity is noted in the dynamics of the content of ions: an increase in the content of copper in the blood and liver during intoxication, accompanied by a decrease in the content of zinc after rehabilitation; a decrease in the content of copper in the mineralizates of the kidneys is accompanied by an increase in the content of zinc in the recovery period. The competition of metals is observed; at a low content of ions, their absorption occurs actively; with an increase in concentration, absorption is carried out by passive diffusion. The accumulation of heavy metal ions causes endogenous intoxication and may represent a mutagenic, oncogenic hazard.

Keywords: zinc, copper, organs, rats, copper-zinc pyrite ore.

Важная роль микроэлементов заключается в участии во внутриклеточном дыхании, процессе кроветворения, передаче нервного импульса, поддержании осмотического давления и кислотно-щелочного равновесия; кроме того, некоторые микроэлементы входят в состав

гормонов.

Тяжелые металлы в организм чаще всего попадают через желудочно-кишечный тракт. При их избыточном поступлении развивается интоксикация с нарушениями всех видов обмена веществ и формированием масштабных повреждений функций дыхательной, сердечно-сосудистой, иммунной, эндокринной и центральной нервной систем [1, 2].

Цинк является незаменимым биологически активным минералом, он входит в состав многих ферментов, участвует в синтезе ДНК, регулирует стадии нейрогенеза: клеточную пролиферацию, выживание стволовых клеток и их дифференцировку, регулирует многие процессы в нейрогенезе мозга [3]. Он также участвует в обмене нуклеиновых кислот, в синтезе нескольких нейротрансмиттеров (дофамин, норэпинефрин и серотонин), усиливает активность гамма-аминомасляной кислоты, в эритроцитах крови присутствует в качестве кофактора фермента карбоангидразы. Ионы цинка тормозят формирование так называемого цитокинового шторма, характерного для COVID-19, способствуют снижению системного хронического воспаления и компенсации коморбидных патологий, в том числе сердечно-сосудистых, у пациентов с COVID-19 [4, 5, 6].

Медь – эссенциальный микроэлемент, является кофактором многих ферментов антиоксидантной защиты и оксиредуктаз, участвует в метаболизме многих металлов, в функционировании дыхательной цепи, в синтезе гемоглобина и созревании эритроцитов. Cu входит в состав цитохромоксидазы, тироназы и других белков [6].

В организме соли тяжелых металлов могут метаболизироваться с образованием труднорастворимых комплексов и выведением через желудочно-кишечный тракт. Свободные ионы, всасываясь в кровь, могут выделяться с мочой или накапливаться в костях, тканях в виде комплексных соединений с белками [1, 7, 8]. Накопление ионов меди и цинка в тканях в большинстве случаев избирательно, и выявление органа-накопителя тяжелых металлов необходимо для установления путей превращения исходных соединений и разработки методов профилактики токсического воздействия [1, 9].

Цель исследования: определить содержание ионов меди и цинка в сыворотке крови, минерализатах мозга, печени и почек крыс при хронической интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой и после периода восстановления.

Материал и методы исследования

Экспериментальные исследования проводились на 54 белых беспородных крысах массой 220–310 г в соответствии с этическими нормами, определенными «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных...» (18.03.1986) и приказом Минздрава России № 199н от 01.04.2016 г. со свободным доступом к воде и пище на стандартном рационе вивария.

Животные были разделены на 5 групп. Контрольную группу составили интактные крысы (n=10); животным второй группы (n=12) в течение 1 месяца ежедневно внутривентрикулярно вводилась взвесь порошка медно-цинковой колчеданной руды в 2%-ном растворе крахмала из расчета 60 мг на 100 г массы животного [1]. Крысам третьей группы (n=11) взвесь порошка руды давали в течение 3 месяцев. Крысы четвертой (n=10) и пятой групп (n=11) аналогичную затравку получали в течение 1 и 3 месяцев соответственно, а по окончании этих сроков животные проходили период восстановления длительностью 1 месяц. Далее их под эфирным наркозом выводили из эксперимента.

Содержание микроэлементов в полученном биоматериале определяли в Уфимском научно-исследовательском институте медицины труда и экологии человека методом атомно-абсорбционной спектроскопии с использованием водных растворов соединений тяжелых металлов Cu (II) и Zn (II) [10].

Для статистического анализа использовали стандартный пакет программ Statistica 8.0. После установления асимметричности распределения количественных данных согласно тестам Колмогорова–Смиронова и Шапиро–Уилка расчет достоверности различий производили с использованием непараметрического критерия Крускала–Уоллиса и множественного сравнения средних рангов для всех групп. Данные представляли в виде медианы и межквартильного интервала Me (25%;75%). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Соли металлов, введенные в пищеварительный тракт, легко соединяются с белками, образуя альбуминаты, из которых всасываются только металлы, растворимые в воде. Транспорт тяжелых металлов происходит частично в виде ионов или комплексов с аминокислотами, жирными кислотами и в большей степени с белками, образующими с ними прочную связь. Из крови металлы быстро исчезают, адсорбируясь в печени, почках и других органах. Проникая в клетки тканей, соли тяжелых металлов блокируют тиоловые группы мембранных протеинов, из которых около 50% являются ферментами. Все эти процессы приводят к нарушению стабильности белково-липидных комплексов клеточной мембраны и ее проницаемости [1, 10, 11].

При длительном пероральном введении животным взвеси медно-цинкового порошка уже через 1 месяц затравки в крови уровень ионов меди повышался почти в 3 раза ($p < 0,0001$). Через 3 месяца интоксикации содержание микроэлемента несколько снижалось (до 220%), но оставалось значительно выше показателей контрольных животных ($p = 0,0002$). За период реабилитации длительностью 1 месяц (после 1-месячной интоксикации), в течение которого животные находились на обычном виварном рационе, содержание ионов меди в крови

снизилось более чем в 2 раза ($p=0,0003$) и приблизилось к контрольным показателям. За такой же период реабилитации после 3-месячной интоксикации концентрация ионов меди снизилась на 38%, но это снижение не было статистически значимым ($p=0,0729$). Таким образом, к окончанию периода реабилитации в группах животных как после 1-месячной, так и 3-месячной затравки содержание ионов меди стало сопоставимым с контрольными показателями и не имело достоверных различий между собой (табл. 1).

Таблица 1

Содержание ионов меди и цинка в периферической крови и минерализатах печени при длительной интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой, Me (25%;75%)

Группа животных	Содержание ионов Cu и Zn в крови		Содержание ионов Cu и Zn в минерализатах печени	
	Cu, мг/л	Zn, мг/л	Cu, мг/л	Zn, мг/л
1. Контрольная	0,45 (0,33; 0,49)	6,36 (5,12; 7,72)	1,12 (0,94; 1,41)	19,08 (17,22; 20,21)
2. Интоксикация 1 месяц	1,26 (1,05; 1,63) $p_1 < 0,0001$	5,29 (4,14; 7,61) $p_1 = 1,0$	3,41 (2,69; 3,96) $p_1 < 0,0001$	29,38 (23,88; 43,79) $p_1 = 0,0085$
3. Интоксикация 3 месяца	0,99 (0,77; 1,25) $p_1 = 0,0002$ $p_2 = 1,0$	4,22 (3,15; 5,36) $p_1 = 0,0428$ $p_2 = 0,3596$	3,64 (3,28; 4,51) $p_1 < 0,0001$ $p_2 = 1,0$	33,10 (23,13; 34,07) $p_1 = 0,0102$ $p_2 = 1,0$
4. Интоксикация 1 месяц + 1 месяц реабилитации	0,58 (0,39; 0,64) $p_1 = 1,0$ $p_2 = 0,0003$	6,04 (5,11; 7,74) $p_1 = 1,0$ $p_2 = 1,0$	2,25 (2,13; 2,57) $p_1 = 0,4068$ $p_2 = 0,0448$	20,29 (17,55; 22,23) $p_1 = 1,0$ $p_2 = 0,0368$
5. Интоксикация 3 месяца + 1 месяц реабилитации	0,61 (0,42; 0,73) $p_1 = 0,9722$ $p_3 = 0,0729$ $p_4 = 1,0$	4,94 (3,79; 6,42) $p_1 = 0,0475$ $p_3 = 1,0$ $p_4 = 1,0$	2,66 (1,89; 3,08) $p_1 = 0,0465$ $p_3 = 0,0402$ $p_4 = 1,0$	18,72 (15,21; 20,87) $p_1 = 1,0$ $p_3 = 0,0031$ $p_4 = 1,0$
Примечание: p_1 – статистическая значимость различий с контрольной группой, p_2 – со второй группой, p_3 – с третьей группой, p_4 – с четвертой группой				

Содержание ионов цинка в крови в течение 3 месяцев затравки имело тенденцию к

постепенному снижению и к концу 1-го месяца составило 80% от показателей контрольных животных. Через 3 месяца снижение стало статистически значимым ($p=0,0428$), а уровень ионов цинка в крови составил 50%.

Содержание животных после завершения интоксикации на стандартном рационе вивария способствовало нормализации уровня ионов цинка в крови в четвертой группе животных (1 месяц затравки). У крыс, продолжительность затравки которых была 3 месяца, даже после периода реабилитации содержание ионов цинка в крови было статистически значимо ниже контрольных цифр ($p=0,0475$) и составляло от их уровня 77,7% (табл. 1).

Накопление ионов Cu и Zn происходит практически во всех органах. Печень, насыщенная соединениями с содержанием тиоловых групп и наличием белка металлобионина, особенно чувствительна к этому процессу [10, 11].

Нами было установлено, что через 1 месяц интоксикации содержание меди в печени увеличилось в 3 раза ($p<0,0001$), а цинка – в 1,5 раза ($p=0,0085$). Через 3 месяца введения токсиканта концентрация меди достигла 325% ($p<0,0001$), цинка – 173% ($p=0,0102$) от уровня контрольной пробы.

За период реабилитации после месячной интоксикации медиана содержания меди в минерализатах печени статистически значимо снизилась с 3,41 (2,69; 3,96) до 2,25 (2,13; 2,57) ($p=0,0448$), достоверных различий с контролем не выявлялось. После завершения 3-месячной интоксикации и периода реабилитации содержание меди достоверно снизилось ($p=0,0402$), но осталось выше показателей контрольных животных ($p=0,0465$).

Содержание цинка в минерализатах печени животных, подвергнутых как 1-месячной, так и 3-месячной интоксикации, после завершения восстановительного периода практически вернулось к норме. Таким образом, длительность интоксикации не оказала значительного влияния на степень повышения концентрации этого микроэлемента в печени, а короткого периода реабилитации оказалось достаточно для возвращения показателя к контрольному уровню.

Особое значение в освобождении организма от токсинов имеют почки. Многие металлы кумулируются в почках, нарушают проницаемость клубочка и приводят к развитию прогрессирующей почечной недостаточности [12].

Наши результаты показывают, что тенденция к увеличению концентрации цинка в ткани почек появилась через 1 месяц затравки (табл. 2). Но уже через 1 месяц после прекращения затравки концентрация цинка резко упала и составила только 47% от контрольного уровня ($p=0,0297$) и 43% от уровня, зафиксированного после завершения действия токсиканта ($p=0,0068$). Трехмесячная затравка рудой вызвала только тенденцию к повышению содержания этого минерала, причем эта тенденция сохранилась до окончания

периода реабилитации.

Таблица 2

Содержание ионов меди и цинка в минерализатах почек и мозга при длительной интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой, Me (25%;75%)

Группа животных	Содержание ионов Cu и Zn в минерализатах почек		Содержание ионов Cu и Zn в минерализатах мозга	
	Cu, мг/л	Zn, мг/л	Cu, мг/л	Zn, мг/л
1. Контрольная	3,91 (3,42; 4,17)	16,42 (12,39; 21,96)	4,41 (3,18; 5,09)	13,52 (9,77; 15,06)
2. Интоксикация 1 месяц	3,84 (2,74; 4,74) $p_1=1,0$	17,72 (13,77; 20,14) $p_1=1,0$	2,99 (2,64; 3,11) $p_1=0,0344$	10,73 (9,56; 12,72) $p_1=0,0421$
3. Интоксикация 3 месяца	4,53 (3,36; 5,35) $p_1=1,0$ $p_2=1,0$	18,70 (14,15; 24,69) $p_1=1,0$ $p_2=1,0$	2,00 (1,46; 2,39) $p_1<0,0001$ $p_2=2361$	7,89 (4,55; 9,59) $p_1<0,0001$ $p_2=0,0639$
4. Интоксикация 1 месяц + 1 месяц реабилитации	1,76 (1,07; 2,18) $p_1=0,0068$ $p_2=0,0013$ $p_3<0,0001$	7,69 (6,77; 9,56) $p_1=0,0297$ $p_2=0,0068$ $p_3=0,0023$	3,22 (1,88; 3,41) $p_1=0,1508$ $p_2=1,0$ $p_3=0,1107$	12,04 (10,70; 13,14) $p_1=1,0$ $p_2=1,0$ $p_3=0,0147$
5. Интоксикация 3 месяца + 1 месяц реабилитации	2,99 (2,25; 3,75) $p_1=1,0$ $p_3=0,1003$ $p_4=0,2594$	21,71 (21,29; 27,92) $p_1=0,1420$ $p_3=0,6337$ $p_4<0,0001$	3,06 (2,20; 3,69) $p_1=0,2611$ $p_3=0,0407$ $p_4=1,0$	10,85 (9,09; 12,46) $p_1=1,0$ $p_3=0,0432$ $p_4=1,0$
Примечание: p_1 – статистическая значимость различий с контрольной группой, p_2 – со второй группой, p_3 – с третьей группой, p_4 – с четвертой группой				

Похожий тренд можно наблюдать при анализе динамики содержания ионов меди в ткани почек: концентрация микроэлемента к 3-му месяцу интоксикации постепенно повышается, но различия не достигают статистической значимости, а период реабилитации, последовавший за месячной затравкой, завершается резким падением содержания меди до 45% от контрольного уровня ($p=0,0068$). К окончанию 3-месячной затравки и периода восстановления концентрация меди в почках начинает приближаться к контрольным данным,

но не достигает их.

Можно предположить, что описанная динамика процесса связана с действием металлотионеинов. Металлотионеины – низкомолекулярные белки с большим количеством цистеина, играющие важную роль в процессах детоксикации. Эти белки, синтезирующиеся в почках, способны связываться с соединениями двухвалентных металлов и таким способом ингибировать свободнорадикальные процессы и защищать почки от их токсического действия [13, 14].

Цинк является сигнальной молекулой, он облегчает трансдукцию многих сигнальных каскадов в ответ на внеклеточные стимулы. В воспалительных процессах он проявляет защитные свойства в эпителиях клеток, способствует выживанию клеток посредством активации сигнальных путей фосфатидилинозитол-3-киназы и протеинкиназы В [13, 14].

Однако передозировка, накопление солей цинка и меди приводят к хроническому отравлению головного мозга, нарушая функциональную деятельность мозга и центральной нервной системы, способствуют возникновению злокачественных новообразований и ишемическим повреждениям [15, 16].

Длительная интоксикация ионами тяжелых металлов, содержащимися в медно-цинковой колчеданной руде, привела к последовательному статистически значимому снижению содержания исследуемых микроэлементов в минерализатах мозга (табл. 2), причем на степень этого снижения влияла длительность интоксикации. К окончанию 3-го месяца затравки содержание ионов меди снизилось более чем в 2,2 раза ($p=0,0344$), а цинка – в 1,7 раза ($p=0,0421$).

В течение месяца, отведенного на реабилитацию, содержание ионов металлов росло, причем наиболее заметно это происходило в группе животных, подвергнутых более длительной интоксикации: уровень ионов меди в группе с 1-месячной затравкой повысился на 7,1%, в группе с 3-месячной затравкой – на 34,6%; концентрация ионов цинка выросла соответственно на 10,5% и 27,3%. Однако, несмотря на положительную динамику, показатели не вернулись к базовым значениям.

Заключение

Таким образом, результаты нашего экспериментального исследования свидетельствуют, что поступление в организм соединений тяжелых металлов, содержащихся в медно-цинковой колчеданной руде, изменяет баланс ионов в крови и минерализатах почек, печени, мозга с вероятным нарушением органических функций, а кумуляция ионов цинка и меди в исследуемых тканях может представлять большую опасность, в том числе онкогенную.

Список литературы

1. Саптарова Л.М., Камиллов Ф.Х., Князева О.А., Когина Э.Н. Накопление тяжелых металлов в печени крыс в процессе хронической интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой // Вестник Башкирского университета. 2017. Т. 21. № 1. С. 90-92.
2. Аюпова А.Р., Зиякаева К.Р., Каюмова А.Ф., Шамратова В.Г., Самоходова О.В., Фазлыяхметова М.Я. Влияние медно-цинковой колчеданной руды на объемные характеристики лейкоцитов в эксперименте // Современные проблемы науки и образования. 2022. № 5. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32136> (дата обращения: 21.06.2023).
3. Журавлева З.Н., Муганцева Е.А., Журавлев Г.И. Цинк в центральной нервной системе // Фундаментальные исследования. 2014. № 9 (10). С. 2203-2207.
4. Громова О.А., Торшин И.Ю. Важность цинка для поддержания активности белков врожденного противовирусного иммунитета: анализ публикаций, посвященных COVID-19 // Профилактическая медицина. 2020. Т. 23. № 3. С. 131-139.
5. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q., Ji R., Wang H., Wang Y., Zhou Y. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis // International Journal of Infectious Diseases. 2020. Vol. 94. P. 91-95. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
6. Wu J., Li W., Shi X., Chen Z., Jiang B., Liu J., Wang D., Liu C., Meng Y., Cui L., Yu J., Cao H., Li L. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19) // Journal International Medicine. 2020. Vol. 288. Is. 1. P. 128-138. DOI: 10.1111/joim.13063.
7. Cullinan S.B., Dichl I.A. Coordination of ER and oxidative stress signaling: the PERK/Nrf2 signaling pathway // The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 2006. Vol. 38. Is. 3. P. 317-332.
8. Курамшина Г.Р., Мусина Л.А., Фаршатова Е.Р., Камиллов Ф.Х. Морфология костной ткани при действии химических компонентов медно-цинковой колчеданной руды в эксперименте // Морфологические ведомости. 2021. Т. 29. № 2. С. 33-43.
9. Poole L.B., Kaplus P.A. Claiborne A. Protein sulfenic acids in redox signaling // Annual Review of Pharmacology and Toxicology. 2014. Vol. 44. P. 325-374.
10. Ильясова Р.Р., Саптарова Л.М., Когина Э.Н., Саптаров Ю.Н., Насибуллин А.Д., Каримова Г.И., Юрасов А.Ю. Определение тяжелых металлов в минерализатах биологических объектов методом атомно-абсорбционной спектроскопии // Вестник Башкирского университета. 2019. Т. 24. № 1. С. 76-80.

11. Давлетгареева Г.Р., Фаршатова Е.Р. Влияние компонентов медно-цинковых колчеданных руд на содержание глутатиона восстановленного и тиольных групп протеинов печени // Вестник Башкирского государственного медицинского университета (сетевое издание). 2016. № 4. С. 146-150.
12. Албакова М.Х., Албакова Х.А., Аушева Ф.Х., Шерышева Ю.В. Нефротоксический эффект тяжелых металлов // Современная медицина: актуальные вопросы. 2016. Т. 46. № 2. С. 51-57.
13. Рыспекова Н.Н., Нурмухамбетов А.Н, Балабекова М.К., Аканов А.А. Металлотионеины и их роль в адаптации к действию повреждающих факторов // Вестник КазНМУ. 2014. № 1. С. 298-303.
14. Конорев М.Р. Цинк и биофлавоноиды в лечении ринита // Медицинские новости. 2021. № 2. С. 6-10.
15. Неваленная Л.А., Журавлева Г.Ф Особенности метаболизма сосудистых сплетений головного мозга человека в онтогенезе // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. № 4. С. 106-110.
16. Demir N., Başaranoğlu M., Huyut Z., Değer İ., Karaman K., Şekeroğlu M.R., Tuncer O. The relationship between mother and infant plasma trace element and heavy metal levels and the risk of neural tube defect in infants // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2019. Vol. 32. Is. 9. P. 1433-1440. DOI: 10.1080/14767058.2017.1408064.