**Большой Дмитро Валерійович. Гігієнічне значення особливостей токсикокінетики, токсикодинаміки і біотрансформації малих доз ртуті : дис... канд. біол. наук: 14.02.01 / Український НДІ медицини транспорту. — О., 2007. — 167арк. — Бібліогр.: арк. 143-167.**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | **Большой Д.В. Гігієнічне значення особливостей токсикокінетики, токсикодинаміки і біотрансформації малих доз ртуті. – Рукопис.**  **Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.02.01 – гігієна. – Інститут медицини праці АМН України, Київ, 2007.**  Проведено моніторингові дослідження об’єктів довкілля, гідробіонтів, харчових продуктів, токсикологічні експерименти *in vivo* та *in vitro*, клінічні аналізи, які показали, що пов’язана з ртуттю хімічна небезпека обумовлена різноманіттям форм, переважно малими дозами і концентраціями. Виявлено деякі нові факти щодо фазового розподілу ртуті у органах і тканинах, зв’язування і транспортної функції альбуміну крові та металотіонеінів. Показано, що токсикодинаміка ртуті в організмі тварин носить дозозалежний характер. Відмінності між органічними і неорганічними формами ртуті більш значущі ніж серед різних неорганічних форм (хлорид, нітрат, фосфат, ацетат) між собою, що проявляється не тільки у ступені вираженості, але й в направленості змін біохімічних маркерів.  Одним з провідних механізмів клітинного токсикогенезу ртуті є оксидативний стрес, показниками розвитку якого є суттєві зміни інтенсивності процесів вільно-радикального окислення (на 20-90 %) і активності антиоксидантних систем (на 90-280 %). Дія малих доз ртуті за результатами експериментальних досліджень *in vivo* реалізується переважно за лізосомальним механізмом, недостатність якого веде до апоптозу і наступного некрозу епітеліальних клітин проксимальних канальців нирок.  Матеріали проведених досліджень дозволяють віднести до категорії малих доз і концентрацій ртуті такі, що знаходяться на рівні та нижче порогів хронічної дії і визначені за допомогою системи хімічних та біологічних маркерів (рівень вільних SH-груп, металотіонеіну, ПОЛ, активності ферментів глутатіонової антиоксидантної системи, супероксиддісмутази тощо). Вони віддзеркалюють комплекс функціональних змін в організмі, що може інтегрально визначатися як «мікромеркуриалізм» і можуть використовуватися як інформативні біомаркери ртутної інтоксикації.  На основі результатів проведених досліджень вдосконалені існуючі, а також обгрунтувані та розроблені нові методи визначення малих доз і концентрацій ртуті, її гігієнічно значущих форм, а також металотіонеінів, що підтверджено патентами України і включено у Методичні вказівки МВ 10.1-115-2005 «Визначення вмісту ртуті в об’єктах виробничого середовища, у довкіллі та біологічних матеріалах», затверджені Міністерством охорони здоров’я України. | |
| |  | | --- | | 1. Проведений аналіз літератури, результати гігієнічного моніторингу підтверджують актуальність проблеми ртуті як глобального природного і антропогенного екотоксиканту, який, незважаючи на запобіжні та обмежувальні заходи, завдяки своїм особливим фізико-хімічним та технологічним властивостям широко застосовується у виробництві, на транспорті, в медицині, забруднює довкілля і потребує подальших досліджень, особливо малих доз и концентрацій, підвищеної уваги вчених, органів державного санітарно-епідеміологічного і екологічного нагляду. 2. Моніторинг ртуті в об’єктах довкілля, гідробіонтах, харчових продуктах, результати експериментальних та клінічних аналізів (9350 визначень) показали, що пов’язана з ртуттю потенційна хімічна небезпека обумовлена різноманіттям її форм, впливом на організм переважно малих доз і концентрацій, кількісне визначення яких за допомогою традиційного лабораторного аналізу є досить утрудненим і потребує необхідність удосконалення існуючих та розробки нових методичних підходів до визначення ртуті та її провідних форм. 3. Поопераційний аналіз методичних прийомів при використанні безпламеневого атомно-абсорбційного методу визначення ртуті (методу холодної пари), який найбільш часто застосується у вітчизняній та міжнародній практиці, виявив ряд недоліків, які усунені завдяки удосконаленій пробопідготовці, використанні модифікованого аналізатору ртуті «Юлія-2», що дозволило запобігти втратам та зміни хімічної форми Hg при дослідженні, підвищити на порядок чутливість, покращити відтворюваність і надійність вимірювань, а також розробити методику роздільного визначення органічної та неорганічної форм ртуті. 4. Результати вивчення токсикокінетики ртуті в організмі експериментальних тварин підтвердили дані літератури і виявили деякі нові факти щодо фазового первинного (кров - печінка > нирки > селезінка > головний мозок > серце > кістки) і вторинного (нирки >печінка > селезінка > головний мозок > серце > кістки > кров) розподілення ртуті в органах і тканинах, зв’язування і транспортної функції альбуміну крові та металотіонеїнів. При введенні органічних форм ртуті білим щурам її вміст в тканинах головного мозку на порядок перевищував такий показник при експозиції солями ртуті. 5. Токсикодинаміка ртуті в організмі тварин носить дозозалежний характер: великі дози в субхронічному експерименті викликають неспецифічну цитотоксичну дію з інгібуванням лізосомальних ферментів у тканинах печінки на 50-90 %, нирок — на 40-80 %, головного мозку — на 35-90 %, причому в печінці ці зміни досягали максимуму на 15-у добу експерименту і зберігалися до 30-ї доби, тоді як при дії малих доз спостерігалася переважно транзиторна активація лізосомальних гідролаз і оксидоредуктаз на 15-у добу з тенденцією до нормалізації на 30-у добу експерименту. 6. Відмінності в токсикодинаміці між органічними і неорганічними формами ртуті більш значущі, ніж серед різних неорганічних сполук (хлорид, нітрат, фосфат, ацетат) між собою, що проявляється не тільки у ступені вираженості, але й в направленості змін біохімічних маркерів (вміст в органах вільних SH-груп, металотіонеїнів, інтенсивність процесів вільнорадикального окислення, активність лізосомальних ферментів та системи антиоксидантного захисту тощо). 7. Важливим механізмом клітинного токсикогенезу ртуті є оксидативний стрес, показниками розвитку якого слугують суттєві зміни інтенсивності процесів вільно-радикального окислення і активності антиоксидантних систем: введення неорганічних сполук ртуті призводило до активації переважно процесів неферментативного ПОЛ в печінці, нирках, крові і головному мозку лабораторних тварин на 20-90 % з одночасним інгибіруванням у 1,0-1,5 разів супероксиддісмутази, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази; органічні форми ртуті викликали активацію як ферментативного, так і неферментативного ПОЛ на 90-280 % з більш вираженим пригніченням активності ферментів. Вказані відмінності можуть бути використані як індикатори ртутної інтоксикації за рахунок переважно органічних або неорганічних форм. 8. Дія малих доз ртуті за результатами експериментальних досліджень *in vivo* реалізується переважно за лізосомальним механізмом, недостатність якого веде до апоптозу і наступного некрозу епітеліальних клітин проксимальних канальців нирок. Про вірогідну універсальність вказаного патогенетичного механізму свідчать результати дослідів *in vitro* на переживаючих відрізках тонкої кишки, у яких чітко просліджується монотонна залежність активності ГП, ГР, вмісту МДА, числа лейкоцитів и апоптозних клітин від концентрації агенту, що був введений в сегмент кишки. У моряків, експонованих в рейсі розлитою ртуттю, за умови відсутності виражених клінічних ознак отруєння, такого роду найбільш ранні біохімічні та клінічні зміни укладалися у синдром токсичної нефропатії (протеїнурія, пошкодження осмотичної функції нирок і реакції на водно-сольове навантаження). 9. Матеріали проведених досліджень дозволяють віднести до категорії малих доз і концентрацій ртуті такі, що знаходяться на рівні та нижче порогів хронічної дії і визначені за допомогою системи хімічних та біологічних маркерів (рівень вільних SH-груп, металотіонеїну, ПОЛ, активності ферментів глутатіонової антиоксидантної системи, супероксиддисмутази тощо), які віддзеркалюють комплекс функціональних змін в організмі, що відносяться до категорії «мікромеркуріалізму». Ці біомаркери можуть використовуватися з метою гігієнічного нормування, оцінки стану здоров’я експонованих ртуттю контингентів працюючих і населення, а також при проведенні лікувально-оздоровчих та реабілітаційних заходів. 10. На основі результатів проведених досліджень удосконалені існуючі, а також обгрунтувані та розроблені нові методи визначення малих доз і концентрацій ртуті, її гігієнічно значущих форм, а також металотіонеїнів, що підтверджено патентами України № 60439 А від 15.10.2003 р. і № 4328 U від 17.1.2005 р.) і включено у Методичні вказівки МВ 10.1-115-2005 «Визначення вмісту ртуті в об’єктах виробничого середовища, у довкіллі та біологічних матеріалах», затверджених Міністерством охорони здоров’я України. | |