

Лекция 6.

Токсикология тяжелых металлов .

**Лектор: профессор кафедры фармакологии,
токсикологии и паразитологии
Воронежского государственного
аграрного университета им. К.Д. Глинки,
доктор ветеринарных наук, профессор
Аргунов Муаед Нурдинович**

Одним из самых опасных загрязнителей экосистемы села являются тяжелые металлы. Находясь преимущественно в рассеянном состоянии, металлы могут образовать локальные аккумуляции зачастую антропогенного происхождения, где их концентрация во многие сотни раз превышает среднепланетарные уровни. Многие элементы, причисляемые к группе металлов, жизненно необходимы для различных живых организмов. Токсичными они становятся лишь в высоких дозах.

По Ю. В. Алексееву, тяжелые металлы — это группа химических элементов, имеющих плотность более 5 г/см^3 , однако для биологической классификации выбирают обычно атомную массу и к тяжелым металлам относят все металлы с атомной массой более 40 (марганец, железо, кобальт, медь, цинк, молибден, кадмий, ртуть, свинец). Нельзя считать все тяжелые металлы токсичными, так как в их группе находятся медь, цинк, молибден, кобальт, марганец, железо, которые в небольших концентрациях необходимы организму и получили название микроэлементов.

Основными источниками контаминации тяжелых металлов является антропогенное загрязнение земли, и только показатель ртути составляет для земли и океанов равные значения загрязнения.

Кроме того, тяжелые металлы называют тиоловыми металлами (токсинами).

К тиоловым токсинам относятся химические вещества, способные блокировать сульфгидрильные (SH-) группы белков и тем самым нарушать обменные процессы в организме.

Тяжелые металлы в организме оказывают как местное, так и общее действие. Местно препараты взаимодействуют с белками протоплазмы поверхностного слоя слизистых оболочек, образуя альбуминаты. В зависимости от концентрации, продолжительности контакта могут образоваться растворимые, труднорастворимые и нерастворимые альбуминаты, при которых наступает вяжущее, раздражающее и прижигающее (некротическое) действие как в органах, так и на поверхностях слизистой оболочки ротовой полости и желудочно-кишечного тракта. Общее действие ртути и ее соединений состоит в том, что они взаимодействуют с сульфгидрильными группами белков и некоторых ферментов, в результате чего из-за блокады активных радикалов аминокислот нарушается синтез клеточных белков и изменяется активность многих ферментов.

На сегодня известно более 100 ферментов, активность которых может тормозиться при блокировании в их молекулах SH-группы. С веществами, содержащими сульфгидрильные группы, связано нормальное функционирование большинства систем организма. Вот почему избирательное сродство тяжелых металлов (в том числе и мышьяка) приводит к нейротоксическому, кардиотоксическому и гепатотоксическому действию. Соединения ртути, свинца (в первую очередь органические), марганца, мышьяка относятся к типичным представителям токсинов нейротропного действия, хотя классическое понятие «нейротоксикоз» обязано своему появлению клиническому синдрому неврологических нарушений, развивающихся под действием высоких доз и концентраций этих веществ.

Острые интоксикации чаще всего приводят к развитию острой почечной недостаточности или острой токсической нефропатии (ОТН), под которой понимают возникновение внезапных нарушений функции почек по обеспечению водно-электролитного баланса, кислотно-основного состояния, нормотонии, эритропоза и выведения продуктов азотистого обмена. Наряду с комплексом функциональных нарушений имеет место развитие морфологических изменений в паренхиме почек, чаще всего типа некронефроза.

Тяжелое клиническое течение и высокая летальность при такого рода острых интоксикациях связаны с рядом причин: сочетанным нарушением функций почек и печени, сопутствующим поражением сердечно-сосудистой системы, гемо- и лимфодинамики в паренхиматозных органах, одновременным вовлечением в процесс других органов и систем, прежде всего ЦНС и системы крови.

При пероральной интоксикации препаратами ртути преобладают атрофические изменения паренхимы печени, а солями железа (например, сульфат двухвалентного железа) — некроз печени и печеночная кома. Повышение общего азота и азота мочевины манифестирует нарушение процессов синтеза белка в печени и нарушение углеводного обмена: рост сахара, пирувата и лактата в крови. Происходит сдвиг кислотно-основного состояния (метаболический ацидоз) и развивается водно-электролитный дисбаланс. Нарушаются также дезинтоксикационная и экскреторная функции печени. Особенно тяжело, с крайне неблагоприятным исходом протекает сочетанная почечно-печеночная недостаточность.

Всасывание, распределение и выведение тиоловых токсинов из организма регулируется в первую очередь на клеточном уровне за счет механизмов мембранного транспорта от простой диффузии до активного транспорта через мембраны, чему в значительной мере способствует относительная легкость связывания металлов в катионной форме с мембранными и клеточными белками.

Клиника и патологоанатомические изменения

При интоксикации тяжелыми металлами могут возникать острое (редко встречается, около 20% всех случаев) и хроническое заболевание.

При остром процессе наблюдаются поражения желудочно-кишечного тракта, обусловленные главным образом прижигающим действием ионизированных форм токсикантов. Местнораздражающее действие на слизистые оболочки присуще подавляющему большинству неорганических и органических представителей данного класса, в первую очередь в достаточной мере растворимых, хотя воспалительные эффекты в местах поступления в организм аэрозольных частиц тяжелых металлов (дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт) также достаточно выражены.

Именно с этими патогенетическими механизмами связаны такие общие симптомы, как болезненность при глотании, тошнота, рвота, металлический вкус во рту, боль по ходу пищевода, в животе (преимущественно в эпигастральной области либо разлитая боль). В тяжелых случаях отмечается повторный жидкий стул, у 22% пострадавших уже в первые часы возникают пищеводно-желудочные и кишечные кровотечения.

При обследовании больных отмечаются гиперемия зева и задней стенки глотки, боль при пальпации шейного отдела пищевода, эпигастральной области, по ходу кишечника, чаще в нисходящем отделе толстого кишечника либо разлитая болезненность при пальпации живота. Такая боль наиболее патогномонична для интоксикаций свинцом, когда она может носить характер кишечной колики.

Выделительный стоматит и колит обусловлены выделением тяжелых металлов слизистыми оболочками полости рта и толстого кишечника. Он проявляется темной сульфидной каймой на деснах, болями в полости рта, в горле при глотании, гиперемией, набуханием, кровоточивостью, изъязвлением десен, расшатыванием зубов, слюнотечением, увеличением и болезненностью при пальпации подчелюстных лимфатических узлов.

Выделительный колит варьирует от катарального до некротически-язвенного, иногда сопровождаемого повторными кишечными кровотечениями. Для соединений мышьяка более характерен острый холероподобный гастроэнтерит, который появляется вследствие местного (энтерального) токсического действия, приводящего к парезу капилляров стенок кишечника, повышению проницаемости сосудов и транссудации большого количества жидкости в просвет кишечника (гастроинтестинальная форма отравлений).

Тошнота и рвота, ожог слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта — наиболее частые признаки острых интоксикаций соединениями ртути, мышьяка и меди. При интоксикации мышьяком рвотные массы имеют зеленый, а меди — голубой и голубовато-зеленый цвет.

Возможны парез лицевого нерва, нарушение конвергенции, птоз, атаксия, торможение рефлексов или их усиление, обильный пот.

При подострой интоксикации клинические симптомы во многом сходны с острым процессом, хотя несколько сглажены. Наступают они через 15–20, а иногда через 35 дней. При хронической интоксикации период бессимптомного течения болезни более длительный, затем наступают угнетение, атаксия, истощение животных. У птиц снижается или прекращается яйцекладка; у коров снижается молочная продуктивность; в крови уменьшается содержание эритроцитов и гемоглобина и отмечается лейкоцитоз. Клинические симптомы при интоксикации тяжелыми металлами сходны с рядом инфекционных болезней: чумой свиней, болезнью Ауески, геморрагической септициемией, паратифом, лептоспирозом, отечной болезнью, гипо- и авитаминозами, и они характерны для нарушения функций центральной нервной системы и вегетативной иннервации, которые проявляются нервно-паралитическими явлениями. Отличается интоксикация от инфекционных болезней отсутствием в большинстве случаев температурной реакции.

У павших животных при экспериментальном токсикозе гранозаном отмечают выраженные истощения, западение глаз в орбиту, на подслизистой оболочке языка, десен мелкие эрозии и гиперемия вокруг шатающихся зубов. В местах поражения кишечника, желчного пузыря и почек серозная инфильтрация рыхлой соединительной ткани, хорошо заметны пятнистые кровоизлияния на серозных и слизистых оболочках сетки и книжки, отек стенки сычуга. На слизистой оболочке сычуга и начальной части двенадцатиперстной, ободочной, слепой и в меньшей степени прямой кишок — дифтеритические наложения. Печень неравномерно кровенаполнена, с участками дистрофии. Желчный пузырь геморрагически воспален, с дифтеритическим налетом. Почки увеличены, бледные, с участками застойного полнокровия. Миокард цвета вареного мяса, в эпикарде по ходу коронарных сосудов и в области верхушки сердца кровоизлияния, почти всегда резкое кровенаполнение сосудов и кровоизлияния в оболочках мозга.

Почки увеличены, бледные, границы коркового и мозгового слоев сглажены, селезенка неравномерно гиперемирована. Мышца сердца дряблая, бледная, в полости сердца свернувшаяся кровь темно-вишневого цвета, в эпикарде единичные точечные кровоизлияния, легкие отечны, кровенаполнены. Сосуды головного мозга инъецированы, под твердой мозговой оболочкой незначительное количество кровянистой жидкости, вещество мозга отечное и тестообразное.

Лечение и ветеринарно-санитарная экспертиза

Лечебные мероприятия должны быть направлены на детоксикацию организма.

Под детоксикацией обычно понимают прекращение воздействия токсических веществ и их удаление из организма. Большинство методов искусственной детоксикации организма включает разведение, диализ и сорбцию, которые наряду с антидотной терапией и мобилизацией защитных систем организма охватывают практически все пути и способы борьбы с тиоловыми токсинами, вызываемыми ими нарушениями в организме, а также с осложнениями и последствиями контакта с токсином и его пребыванием в организме.

Перитонеальный диализ, гемодиализ, ультра- и гемофильтрация, гемо- и энтеросорбция наиболее активны для удаления из организма низкомолекулярных веществ, в том числе и тяжелых металлов. Они хорошо сочетаются со способами разведения, снижения концентрации токсина в биологических жидкостях организма за счет использования инфузионных средств, плазмозамещающих препаратов и переливания крови.

Усиление естественных процессов очищения организма включает промывание желудка, применение рвотных и слабительных средств, электростимуляции кишечника вместе с водно-электролитной нагрузкой, осмотическим и салуретическим диурезом.

Применение препаратов, подавляющих нерегулируемые очаги возбуждения в коре головного мозга и преобладающие симпатические либо парасимпатические влияния, а также препаратов, регулирующих ферментативные процессы и стимулирующих защитные метаболические системы, включая применение микроэлементов-антагонистов и витаминов, является обязательной составной частью комплексной терапии интоксикаций.

Ведущим элементом детоксикации организма служит антидотная терапия, поэтому применение унитиола оказывает лечебный эффект и одновременно подтверждает клинический диагноз.

При интоксикации тиоловыми соединениями (ртути, висмута, меди и мышьяка) наиболее эффективны дитиолы: унитиол (5%-ный раствор в ампулах по 5 мл) или его зарубежные аналоги — БАЛ, дикаптол и дитиоглицерин. При острой интоксикации антидоты вводят в самом начале заболевания медленно внутривенно, внутримышечно или подкожно (кроме крупного рогатого скота) в дозе 20 мг/кг, и крупному рогатому скоту 10 мг/кг. При изготовлении 10%-ного раствора в аптеке к нему добавляют 5% глюкозы. В таких случаях раствор стерилизуют кипячением в течение 30 мин.

Для профилактики взаимодействия антидотов с микроэлементами, участвующими в эритропоэзе, и металлозависимыми ферментами в первый день интоксикации их вводят 2–4 раза в сутки, в последующем — 1 раз в день в течение 3–10 дней.

Однако наиболее эффективен при интоксикации ртутьсодержащими веществами и другими металлсодержащими соединениями (мышьяк, медь, свинец, кобальт) антидотно-витаминно-солевой раствор, содержащий 50 г глюкозы, 3 г натрия хлорида, 10 г кальция глюконата, 8 г калия фосфата однозамещенного, 1,8 г натрия фосфата двузамещенного, 2 г магния сульфата, 25 г аскорбиновой кислоты и 650 мл дистиллированной воды. Раствор стерилизуют кипячением и после охлаждения добавляют 250 мл 5%-ного официального раствора унитиола и 100 мл 6%-ного раствора тиамин бромид. Вводят сложный раствор медленно внутривенно или внутривентально в дозе 1 мл/кг в первые сутки с интервалом 8 часов, во вторые сутки — дважды и в третьи — однократно. Снижение антидота в 2 раза (12 мг/кг) уменьшает вероятность его побочного действия и обеспечивает максимальный лечебный эффект. В таком случае нет необходимости вводить симптоматические средства, такие как раствор кофеина, препараты глюкозы, витамины и другие вещества (А. И. Канюка, 1991; В. Н. Жуленко, А. И. Канюка, 1992).

В качестве антидота при острой интоксикации кадмием используют тетацинкальций, выпускаемый в форме 10%-ного раствора в ампулах по 10 мл. Вводят препарат внутривенно, внутримышечно или подкожно в первый день 3 раза с интервалом 8 часов, во второй день 2 раза и в третий день 1 раз в дозе 10–20 мг/кг массы тела.

Лечение хронических интоксикаций соединениями кадмия включает применение элементарной серы или ее соединений — метионина, натрия сульфата, натрия тиосульфата. Метионин дают ежедневно с комбикормом в дозе: для телят до двух месяцев — 2 г, от 2 до 6 месяцев — 3 г, от 6 до 12 месяцев — 4 г на животное; натрия тиосульфат или натрия сульфат — 4–10 г на 1 животное; препараты цинка в пересчете на цинк цыплятам и курам 3000 мг/кг корма, свиньям — 500 мг/кг корма, крупному и мелкому рогатому скоту — 200 мг/кг корма; медь — 250, 500 и 700 мг/кг и железо 2500, 2000 и 300 мг/кг соответственно в виде цинка карбоната или цинка оксида, меди карбоната и железа сульфата (коэффициент пересчета соли на элемент составляет: цинка карбоната — 1,72, цинка оксида — 1,25, меди карбоната — 1,815 и железа сульфата — 4,835).

Лечение интоксикаций свинецсодержащими соединениями проводится так же, как и в случае с кадмием.

При острой интоксикации крупного рогатого скота эффективен тетацин-кальций или пентацин (10%-ный раствор в ампулах), вводят их внутривенно, внутримышечно или подкожно в течение трех дней. Показано также введение внутрь 10–20%-ных водных растворов натрия сульфата или натрия тиосульфата в дозе 2–4 л на одну голову в зависимости от массы животного. При хронической интоксикации, которая чаще всего наблюдается в практических условиях, рекомендуется введение вместе с кормом элементарной серы или натрия тиосульфата — 3–5 г в сутки молодняку крупного рогатого скота и 5–10 г коровам.

Убой больных животных с признаками интоксикации тяжелыми металлами запрещен.

При вынужденном убое проводится определение остаточных количеств тяжелых металлов; если МДУ не превышает установленных значений, то продукты пускают без ограничений. При массовых интоксикациях следует проводить выборочный убой и обязательное исследование на наличие остаточного количества ртути в мышечной ткани и паренхиматозных органах методами, включенными в ГОСТ 26927–86.

При превышении МДУ на 20–40% допускается подсортировка мяса от старых особей к мясу от молодых животных; в этом случае определяют содержание ртути в фарше.

В случае вынужденного убоя животных, подозреваемых в интоксикации соединениями кадмия, печень, почки, мышечную ткань направляют в лабораторию для токсикологического исследования на содержание кадмия.

По СанПиН РФ (1997), допускается содержание кадмия: в мясе — 0,05 мг/кг, в субпродуктах — 0,3 мг/кг, в почках — 1,0 мг/кг, в яйцах — 0,01 мг/кг, в молоке — 0,03 мг/кг и в рыбе — 0,2 мг/кг.

Если МДУ кадмия в продуктах убоя в пределах допустимого значения мясо и субпродукты используют в пищу без ограничений, при повышенном уровне в пищу не допускают и в зависимости от концентрации токсического элемента направляют на утилизацию с переработкой на сухие животные корма или уничтожают.

МДУ свинца в сырых продуктах установлен СанПиН 2.3.2.560–96 для мяса, в том числе полуфабрикатов, свежих, охлажденных, замороженных (всех видов животных, в том числе промысловых и диких), равным 0,5 мг/кг, для субпродуктов — 0,6 мг/кг, для почек — 1,0 мг/кг, для яиц — 0,3 мг/кг, для рыбы — 1,0 мг/кг (для тунца, меч-рыбы и белуги — 2,0 мг/кг), для молока — 0,1 мг/кг.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!