

КОМБИНИРОВАНИЕ ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЭКОЛОГИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОГО МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО ДИСБАЛАНСА В ОРГАНИЗМЕ ДЕТЕЙ НА КЛЕТОЧНОМ УРОВНЕ

Ю.А. Тунакова¹, Р.И. Файзуллин², В.С. Валиев³

¹Казанский национальный технический университет им. А.Н. Туполева, Казань, Россия

²Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

³Институт проблем экологии и недропользования АН Республики Татарстан, Казань, Россия

The combination of intestinal chelators for correction of environmentally caused by trace element imbalance in children at the cellular level

J. Tunakova¹, R. Fayzullin², V. Valiev³

¹A.N. Tupolev Kazan State Technical University, Kazan, Russia;

²Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia;

³Institute for environment and mineral resources of the AS of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

В организме человека постоянно поддерживается определенный баланс микроэлементов. Опасность постоянного поступления токсичных микроэлементов из внешней среды вызвана невозможностью их самостоятельной деструкции и элиминации из организма, поэтому ведется поиск оптимальных методов коррекции нарушений баланса металлов.

Методом атомно-абсорбционной спектроскопии нами проведено определение девяти наиболее распространенных токсичных и эссенциальных микроэлементов в волосах детей по всем 11 зонам обслуживания детских поликлиник в г. Казани: Pb, Cu, Zn, Cr, Sr, Mn, Ni, Fe, Cd. В предложенной модельной среде исследовались шесть различных типов биополимерных энтеросорбентов: пектин, альгинаты, хитозан, микрокристаллическая целлюлоза, хитин. Разработан способ получения и комбинации биополимерных энтеросорбентов с минеральными с качественно новыми свойствами и меньшей стоимостью по сравнению с моносорбентами.

В результате анализа распределения содержания 9 наиболее распространенных токсичных и эссенциальных микроэлементов в волосах детей установлены микроэлементы с наибольшей изменчивостью содержания по зонам исследования и подлежащие территориально-дифференцированной коррекции. Определены наиболее эффективные биополимерные энтеросорбенты и разработаны комбинации с минеральными энтеросорбентами.

Экспериментальным путем разработан способ получения комбинированных энтеросорбентов на основании коллоидных растворов. Наибольшая сорбционная емкость по отношению к подлежащим территориально-дифференцированной коррекции Zn, Cd, Fe и Cu отмечена при испытаниях комбинаций смектита октаэдрического и хитозана.

Ключевые слова: клетки, металлы, биосреды, детоксикация, энтеросорбция, комбинированные энтеросорбенты,

Normally, the human body maintains a certain balance of micronutrients. The danger of a constant inflow of toxic elements from the environment caused by the inability to self-destruction and elimination from the body, so the search for an optimal balance correction of metals is carried out.

By AAS definition of the nine most common toxic and essential trace elements in hair of children in all 11 children's clinics service areas was held: Pb, Cu, Zn, Cr, Sr, Mn, Ni, Fe, Cd. Six different types of biopolymer enterosorbents: pectin, alginates, chitosan, microcrystalline cellulose and chitin were studied in the proposed model. A method of produce and combination of biopolymer and mineral enterosorbents with qualitatively new properties and lower cost compared to monosorbents was developed.

11 most common toxic and essential trace elements in hair of children were analyzed. The most variable and requiring of geographically differentiated correction elements in areas of research were determined. The most effective biopolymer enterosorbents and their combinations with mineral enterosorbents were discovered.

Experimentally a method of producing composite enterosorbents based colloids was created. The highest sorption capacity related to of Zn, Cd, Fe and Cu requiring geographically differentiated correction was noted in combination of octahedral smectite and chitosan tests.

Key words: cells, metals, biomedium, detoxification, enterosorption, biosorbents.

В настоящее время доказана связь между микроэлементным составом внутренних сред организма человека и геохимическими условиями среды обитания [1–3]. Влияние металлов на клетку обусловлено их чрезвычайной химической активностью. Опасность постоянного поступления токсичных микроэлементов из внешней среды на клеточном уровне преимущественно связана с подавлением ферментативной активности, путем инактивации кофакторов и с нарушением структуры и функций биологических мембран, за счет инициации свободно-радикального окисления их липидного слоя [3, 4].

Для нормального функционирования систем организма человека, в нем должен поддерживаться определенный баланс микроэлементов. Наиболее

e-mail: juliaprof@mail.ru

информативными для донозологической диагностики, в плане оценки микроэлементного статуса организма, следует считать ткани и органы, которые вовлечены в процессы «хранения» (депонирования) и «аккумуляции» (концентрирования) с целью дальнейшего функционального использования [5]. Чаще всего именно волосы называют наиболее представительной биосредой. В последние годы в нашей стране и за рубежом [5–16] проводились масштабные исследования по анализу микроэлементного состава волос обследуемых, связывающие возникновение микроэлементозов с биогеохимическими условиями мест проживания. Из всех групп обследуемых самыми чувствительными представителями являлись дети. Известно, что организм ребенка, находящийся

в процессе развития, в силу высокой скорости обмена веществ, меньшей интенсивности детоксикации, недостаточности адаптационных механизмов в большей степени подвержен экологически обусловленным микроэлементозам, чем организм взрослого человека. Дети в меньшей степени подвержены внутригородской миграции, они теснее привязаны к территории проживания, что позволяет учитывать воздействие факторов среды территориально-дифференцированно [4].

Материал и методы

Для разработки адресных рекомендаций по коррекции микроэлементных нарушений, возникших вследствие неоднородности содержания микроэлементов в объектах внешней среды, ставилась задача поэлементного анализа распределения микроэлементов в волосах детей с территориальной привязкой, на примере г. Казани. Использовалось разделение территории города по зонам обслуживания детских поликлиник г. Казани с присвоением зонам номера поликлиники, что в дальнейшем позволит внедрить адресные рекомендации для коррекции экообусловленных нарушений микроэлементного баланса у детей.

В качестве аналитического метода определения металлов в волосах выбран метод атомно-абсорбционной спектрометрии (ААС), как один из наиболее точных, воспроизводимых, отличающихся высокой избирательностью и быстротой исполнения анализа содержания микроэлементов в различных биосредах.

Методом ААС проведено определение девяти наиболее распространенных токсичных и эссенциальных микроэлементов в волосах детей по всем 11 зонам обслуживания детских поликлиник г. Казани: Pb, Cu, Zn, Cr, Sr, Mn, Ni, Fe, Cd в течение трех лет (2010–2012 гг.). Массив аналитических данных был подвергнут статистической обработке, которая заключалась в установлении распределения микроэлементов в волосах детей по зонам исследования, включающий детальную информацию по каждому микроэлементу.

Результаты

Подробный анализ распределения микроэлементов в волосах был начат с базовых статистических положений, которые легли в основу дальнейших обобщений. Отмеченная высокая вариабельность содержаний в волосах детей по зонам исследования для токсичных (Cd, Zn и Cr) и эссенциальных (Cu, Fe) микроэлементов, которые впоследствии будут называться приоритетными и подлежащими территориально-дифференцированной коррекции.

Содержание цинка в волосах детей колеблется в пределах от 36,3 до 246,1 мкг/г. Доверительный интервал составил 126,6–135,8 мкг/г, медиана равна 127,1 мкг/г. Оценка достоверности разницы средних по критерию Стьюдента показала статистически значимое ($p < 0.05$) различие концентраций цинка в волосах детей между зонами исследования с наиболее высоким содержанием в зоне обслуживания 1 детской поликлиники (зоне 1). Колебания концентрации хрома в волосах отмечены в очень широких пределах – 0,05–10,6 мкг/г, медиана 0,8 мкг/г. При оценке содержания хрома в волосах по зонам исследования отмечено большое число статистически

значимых различий и наиболее высокие концентрации отмечены в 4 зоне.

Колебания концентраций железа в волосах отмечены в пределах 11,1–64,0 мкг/г, медиана 22,8 мкг/г. Установлены статистически значимые различия содержания железа по зонам исследования. Наиболее высокие концентрации железа отмечены в 11 зоне.

Содержание меди в волосах колеблется в пределах от 2,6 до 29,5 мкг/г. Доверительный интервал (95%) составил 10,4–11,5 мкг/г, медиана равна 10,8 мкг/г. Оценка различий средних значений по критерию Стьюдента позволила разделить все зоны на три группы: высокими концентрациями отличаются зоны 7 и 11, самые низкие отмечены в зоне 5, а все остальные зоны не имеют значимых различий.

Содержание кадмия в волосах колеблется в пределах от 0,001 до 2,4 мкг/г. Доверительный интервал (95%) составил 0,6–0,8 мкг/г, медиана равна 0,5 мкг/г. Установлены статистически значимые различия между зонами исследования и зоны 11 и 6 с наибольшими концентрациями.

Если поглощение микроэлементов преобладает над выведением, то важнейшие системы организма подвергаются хроническому токсическому действию, поэтому особое значение приобретает их элиминация с использованием энтеросорбентов. Литературные данные, в основном, касаются клинической эффективности энтеросорбентов, тогда как информации об их сорбционной емкости крайне недостаточно [17, 18]. Ставилась задача исследования сорбционной емкости по отношению к приоритетным микроэлементам, считающихся наиболее безопасными в использовании, биополимерных энтеросорбентов, обладающих высокой биологической активностью и совместимостью с тканями человека. Для оценки сорбционной емкости того или иного биополимера, целесообразно применять специальные растворы, моделирующие сложный состав внутренних биологических жидкостей организма. Традиционно в качестве модельных растворов, рекомендуемых для определения сорбционной емкости, используют водные или кислотные (моно-) поликатионные растворы, не учитывающие сложный состав той среды, в которой и происходит сорбция в живом организме [18, 19]. В качестве основы для растворов, интегрирующих сложный состав различных жидкостей организма человека и максимально моделирующих условия его внутренней среды, предложена молочная сыворотка. Молочная сыворотка является типичной биологической жидкостью, представляющей собой сложную многокомпонентную матрицу, состоящую из воды, с растворенными в ней минералами и органической фракции (белки, углеводы, жиры и витамины) [20]. Для оценки сорбционной способности растворов каждой концентрации были отобраны навески (по 2 г) шести типов представленных на потребительском рынке биополимерных энтеросорбентов: пектина (Цитрусовый пектин), альгинатов (Альгинат кальция), хитозана (Хитозан), микрокристаллической целлюлозы (МКЦ), хитина (Микотон). Для сравнения сорбционной емкости биополимерных энтеросорбентов с синтетическими в тестируемый ряд был включен активно использующийся энтеросорбент «Энтеродез», состоящий из низкомолекулярного поливинилпирролидона.

Концентрации микроэлементов в растворе подбирались таким образом, чтобы охватить весь диапа-

зон физиологических флуктуаций их концентраций в жидких средах организма человека. Исключением являются типичные токсичные микроэлементы, так как нормальные их концентрации в организме очень низки, поэтому при их определении был сформирован ряд модельных растворов с условными концентрациями. Начальные концентрации микроэлементов в модельных растворах приводились к: 0,5; 1,0; 2,5; 3,5; 5,0 мг/л.

Навески тестируемых биополимерных энтеросорбентов, отобранных в соответствии с рекомендуемым суточным количеством приема, заливались раствором азотнокислых солей микроэлементов в подсырной молочной сыворотке. Полученные смеси солей выдерживались на встряхивателе в течение 1 ч, отстаивались в течение суток (до достижения сорбционного равновесия) и отфильтровывались через беззольный фильтр «синяя лента» ТУ 6-09-1678-95. Затем определялся конечный объем фильтратов и, методом ААС, остаточные концентрации микроэлементов в растворах, согласно [21, 22]. Результат пересчитывался на абсолютное количество адсорбированного микроэлемента.

По полученным данным были построены изотермы Ленгмюра (зависимости между количеством адсорбированного микроэлемента и его равновесной концентрацией в растворе), которые показаны на рисунке 1 для типичных токсичных и эссенциальных микроэлементов.

Обсуждение

В результате проведенного исследования установлена следующая закономерность: наибольшую эффективность продемонстрировал Хитозан, который является самым дорогостоящим энтеросорбентом. Второе место по сорбционной ёмкости и стоимости занимают Микотон и Цитрусовый пектин, третье – Энтеродез, МКЦ и Альгинат кальция. Установлено, что Альгинат кальция обладает высокой сорбционной ёмкостью по отношению к кадмию и цинку и совершенно неэффективен по отношению к железу и меди. Это можно объяснить тем, что Альгисорб изготовлен из ламинарий, богатых именно этими микроэлементами. Отчасти это подтверждается и аналитическими результатами – при взаимодействии модельных растворов и препарата концентрация железа и меди в растворах возрастает.

Далее ставилась задача получения комбинированных энтеросорбентов, путем смешения биополимерных энтеросорбентов с минеральными. Основной целью создания комбинированных препаратов является повышение эффективности действия (за счет синергизма свойств энтеросорбентов с различными механизмами сорбции), получения новых свойств, а также уменьшение стоимости курса приема [21]. В настоящее время на потребительском рынке представлены лишь несколько комбинированных биополимерных энтеросорбентов, к примеру, двухкомпо-

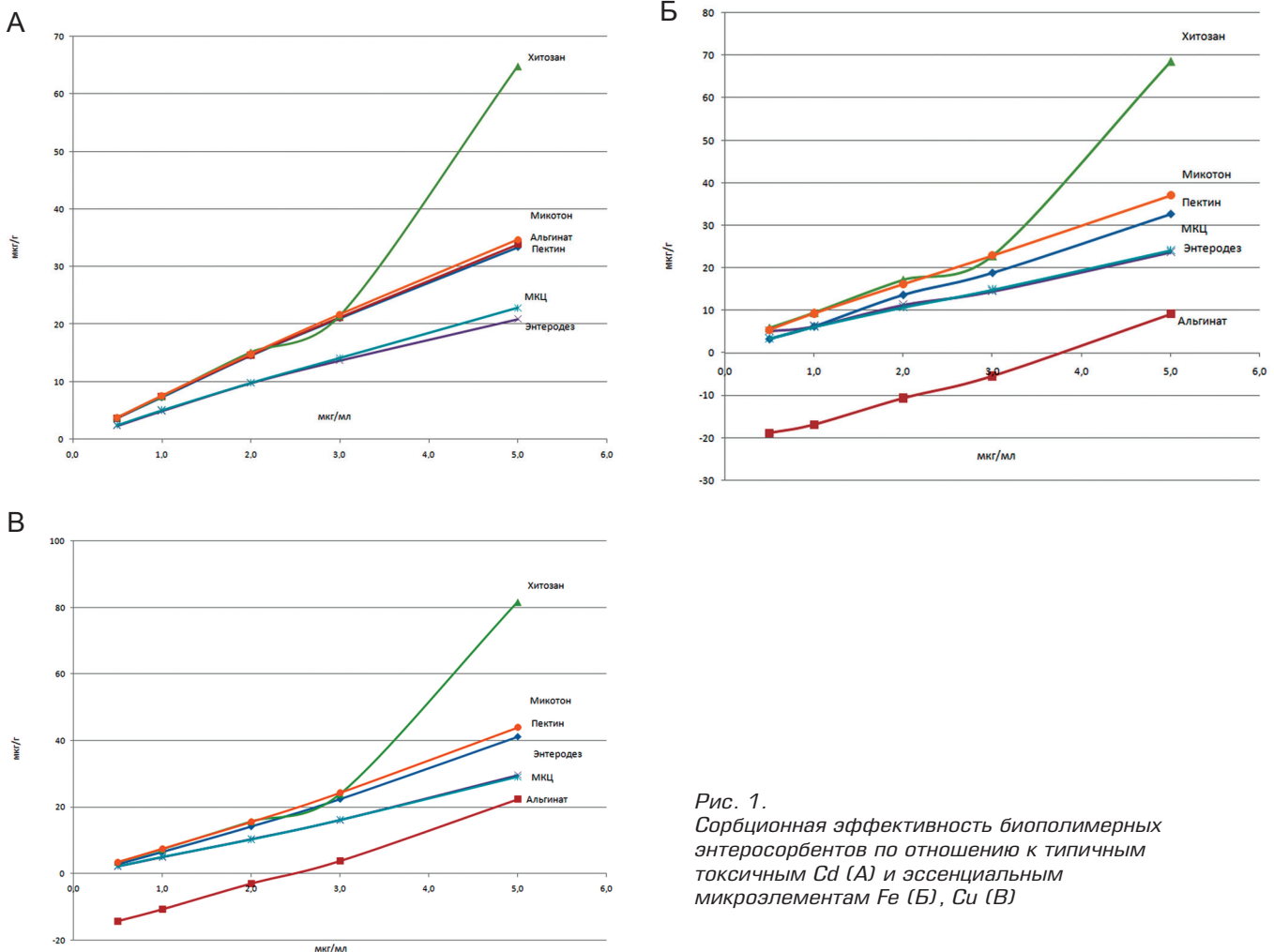


Рис. 1. Сорбционная эффективность биополимерных энтеросорбентов по отношению к типичным токсичным Cd (А) и эссенциальным микроэлементам Fe (Б), Cu (В)

нентные Энтегнин-Н (лигнин 98% + аскорбиновая кислота 2%), Рекицен-РД (пектин 0,15% + комплекс витаминов и микроэлементов, незаменимые аминокислоты и винные дрожжи – *Saccharomyces vini* 99,85%), Белый уголь (диоксид кремния 50,2% + микрокристаллическая целлюлоза 49,8%), Альгилоза кальция-С (альгиновая кислота 73% + клетчатка и кальций 27%).

Из минеральных энтеросорбентов значительную частоту назначений, высокую эффективность и минимальные побочные эффекты применения имеют неорганические энтеросорбенты на основе высокодисперсного кремнезема (Полисорб), и медицинской глины (Смекта). Комбинации энтеросорбентов получали путем смешивания предварительно подготовленных растворов матрицы и одного из биополимеров, показавшего наибольшую эффективность (Хитозан, Микотон), взятых в объемах однократного применения, рекомендуемых производителем. Таким образом, расчетные навески материалов для комбинации распределились в следующей пропорции: «Полисорб МП» (1 г), «Смекта» (3 г), «Хитозан» (0,45 г), «Микотон» (0,5 г). Затем, смешивая коллоиды минеральных сорбентов и биополимеров, были получены 6 вариантов растворов: 1 – «Полисорб» +

«Микотон», 2 – «Смекта» + «Микотон», 3 – «Полисорб МП» + «Микотон» + «Хитозан», 4 – «Полисорб МП» + «Хитозан», 5 – «Смекта» + «Микотон» + «Хитозан», 6 – «Смекта» + «Хитозан». По полученным данным построены изотермы Ленгмюра, которые показаны на рис. 2.

Молочная сыворотка оказалась эффективным экспериментальным материалом, моделирующим сложный состав биосред организма. В среде, смоделированной с использованием растворов молочной сыворотки сорбционная ёмкость разных сорбентов по отношению к разным микроэлементам неодинакова. Анализ изотерм Ленгмюра показал отклонение от хода классической изотермы сорбции – получены почти прямо пропорциональные зависимости между концентрациями ионов микроэлементов в растворе и количеством сорбируемых микроэлементов.

Для изотерм кадмия и цинка на низких концентрациях характерно линейное нарастание сорбции, но при достаточно высоких концентрациях количество адсорбированного вещества не изменяется с повышением концентрации, кривая сходит на «плато» и становится почти параллельной оси абсцисс, что соответствует насыщению поверхности сорбента молекулами адсорбируемого вещества.

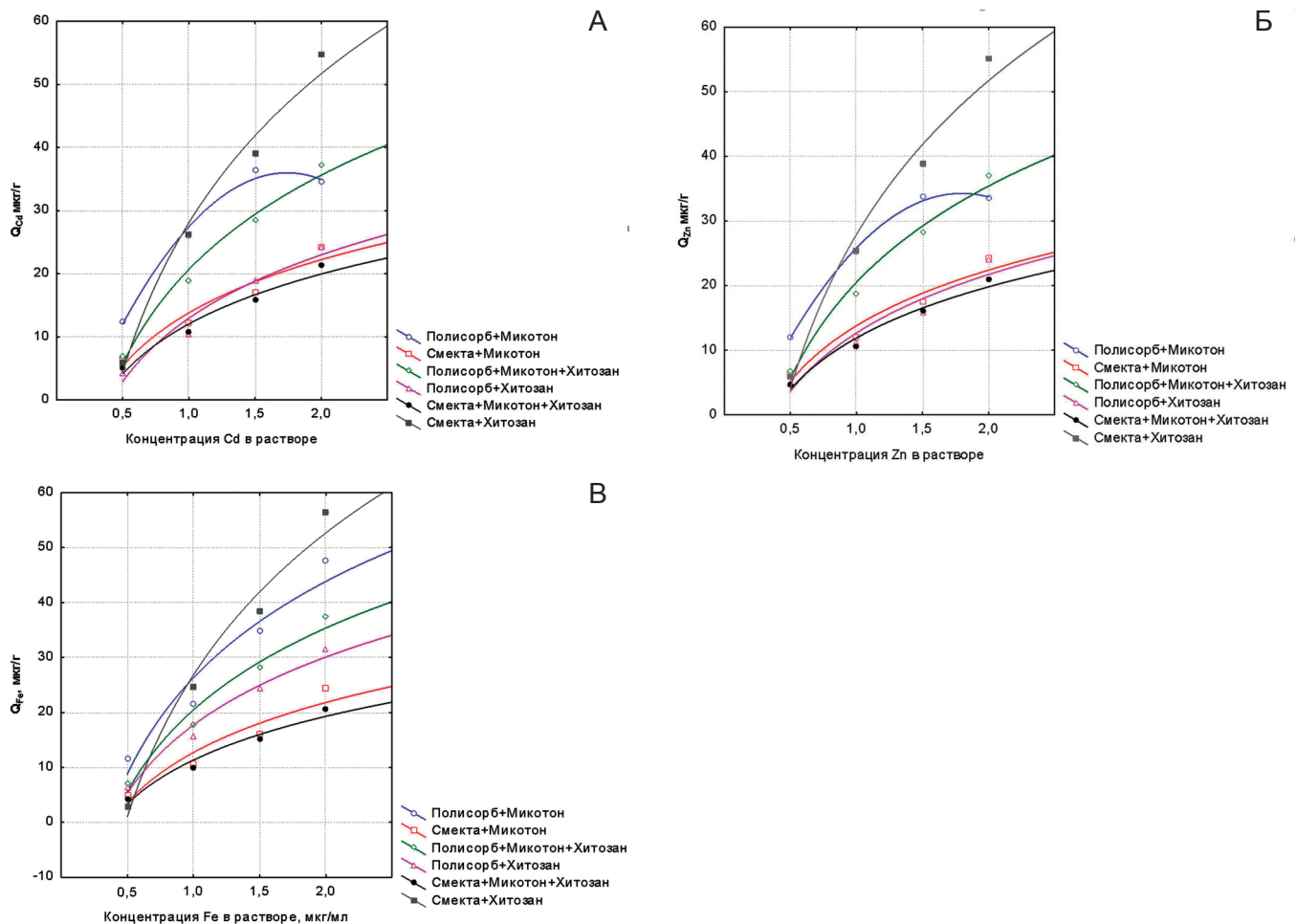


Рис. 2. Сорбционная эффективность полученных комбинированных энтеросорбентов по отношению к типичным токсичным: Cd (А), Zn (Б) – и эссенциальным микроэлементам: Fe (В), Cu (Г)

Комбинации «Смекта + Микотон» и «Смекта + Микотон + Хитозан» продемонстрировали невысокую эффективность по отношению ко всем приоритетным микроэлементам. Следует отметить, что вопреки ожиданиям, сорбционная ёмкость комбинации «Смекта + Микотон + Хитозан» оказалась ниже, чем у смеси «Смекта + Микотон». Такой эффект объясняется активным взаимодействием Микотона и Хитозана друг с другом в присутствии октаэдрического смектита, с образованием на месте контакта частиц этих сорбентов инактивированного полимолекулярного слоя, инертного по отношению к микроэлементам.

Наиболее выраженный сорбционный эффект получен на парных комбинациях: «Смекта + Хитозан» и «Полисорб + Микотон», ход изотерм максимально приближен к линейному, во всем диапазоне анализируемых концентраций микроэлементов. Однако сорбционная ёмкость комбинации «Смекта + Хитозан» оказалась выше, вероятно пористая, листовидная структура октаэдрического смектита обеспечивает однородность смеси, распределяя хитозан равномерно по всему объёму композита, тем самым увеличивая сорбционную поверхность и улучшая условия для гелеобразования.

Выводы

1. В результате анализа распределения содержания 9 наиболее распространенных токсичных и эссенциальных микроэлементов в волосах детей нами установлены микроэлементы с наибольшей изменчивостью содержания по зонам исследования, следовательно, подлежащие приоритетной территориально-дифференцированной коррекции с помощью энтеросорбентов.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. Москва: Мир; 2004.
2. Насолодин В.В., Широков В.Л., Люсин А.В. Взаимодействие микроэлементов в процессе их обмена в организме. Вопросы питания 1999; 4: 10-3.
3. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А. и др. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. Москва: Медицина; 1991.
4. Бабенко О.В., Агапов В.И., Авхименко М.М. Экстремальное химическое воздействие соединениями тяжелых металлов: первыми страдают дети. Медицинская помощь 2000; 6: 35-9.
5. Coelho P., Costa S., Silva S. et al. Metal(loid) levels in biological matrices from human populations exposed to mining contamination-Panasqueira Mine (Portugal). J. Toxicol. Environ. Health. A. 2012. 75(13-15): 893-08.
6. Lutsevich I.N., Ivanchenko M.N., Zhukov V.V. Influence of climatic and geographic factors on the environmental distribution of heavy metals and children's health. Gig. Sanit. 2010; 3: 63-6.
7. Iskakov A.Zh., Perminova L.A., Zsorin B.V. Regional features of children's biological reactions to environmental factors. Gig. Sanit. 2009; 4: 49-2.
8. Kodaira H., Ohno K., Fukase N. et al. Release and systemic accumulation of heavy metals from preformed crowns used in restoration of primary teeth. Oral Sci. 2013; 55(2): 161-5.
9. Phan K., Phan S., Huoy L. et al. Assessing mixed trace elements in groundwater and their health risk of residents living in the Mekong River basin of Cambodia. Environ Pollut. 2013; 29: 111-9.
10. Qu C.S., Ma Z.W., Yang J. Human exposure pathways of heavy metals in a lead-zinc mining area, Jiangsu province, China. PLoS One 2012; 7(11): e46793.
11. Chashchin V.P., Askarova Z.F., Larionova T.K. Chemical hair analysis in ore-dressing and processing plant workers. Med. Tr. Prom. Ekol. 2007. 10: 9-13.
12. Li Y., Zhang X., Yang L. et al. Levels of Cd, Pb, As, Hg, and Se in hair. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 2012; 89(1): 125-8.

2. Проведено определение сорбционной емкости шести, представленных на потребительском рынке типов биополимерных энтеросорбентов, на моделирующей состав биологических жидкостей организма человека молочной сыворотке и определены биополимерные энтеросорбенты Хитозан и Микотон, которые в 1,5–2 раза эффективнее других тестируемых энтеросорбентов, но являются и самыми дорогостоящими.

3. Разработан способ получения (на основании смешивания коллоидных растворов и получения оптимальной однородной смеси, с качественно новыми свойствами) и получены шесть комбинаций энтеросорбентов (биополимерные + минеральные энтеросорбенты). Комбинация «Смекта + Хитозан» по отношению к приоритетным микроэлементам (Zn, Cd, Fe и Cu) продемонстрировала высокую эффективность адсорбции, (большую, чем у монсорбентов) которая обеспечивается удачным сочетанием пористой структуры неорганического сорбента и активных лигандов молекулярного слоя биополимера. Сорбционная ёмкость при испытаниях других комбинаций оказалась меньше. Все комбинации имеют меньшую стоимость, чем входящий в их состав биополимерный энтеросорбент в моноварианте.

Благодарности

Работа выполнена в рамках государственной программы повышения конкурентоспособности Казанского (Приволжского) федерального университета среди ведущих мировых научно-образовательных центров и субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности.

13. Dongarrà G., Varrica D., Tamburo E. et al. Trace elements in scalp hair of children living in differing environmental contexts in Sicily (Italy). Environ. Toxicol. Pharmacol. 2012; 34(2): 160-9.
14. Ozmen H., Akarsu S., Polat F. et al. The levels of calcium and magnesium, and of selected trace elements, in whole blood and scalp hair of children with growth retardation. Iran J. Pediatr. 2013; 23(2): 125-30.
15. Uetake K., Tanaka T. Hair mineral analysis by X-ray fluorescence spectrometry: associations with body fat. Asia Pac. J. Clin. Nutr. 2013. 22(2): 257-60.
16. Rowbottom L., Mole T., Roberts N. Unexpected hypozincemia in a patient with discharging empyema that proved resistant to replacement therapy. BMJ Case Rep. 2013; Mar 27. doi: 10.1136/bcr-2012-007774.
17. Щербakov П.Л., Петухов В.А. Сравнительная эффективность энтеросорбентов при диарее у детей. Вопросы современной педиатрии. 2005; 4(5.4): 86-90.
18. Решетников В.И. Оценка адсорбционной способности энтеросорбентов и их лекарственных форм. Химико-фармацевтический журнал 2003; 37; 5; 28-32.
19. Веприкова Е.В., Щипко М.Л., Кузнецова С.А. Получение энтеросорбентов из отходов окорки берёзы. Химия растительного сырья 2005; 1: 65-70.
20. Постолова М.А. Разработка и исследование технологии быстрорастворимого гранулированного черничного киселя на основе молочной сыворотки. Кемерово; 2003.
21. Ренвик А. Комбинационная токсикология и взаимодействия между добавками. Вопросы питания 2000; 3: 32-7.
22. Водяницкий Ю.Н., Рогова О.Б., Пинский Д.Л. Применение уравнений Лэнгмюра и Дубинина-Радускевича для описания поглощения меди и цинка дерново-карбонатной почвой. Почвоведение 2000; 11: 1391-98.
23. Гельфман М.И., Ковалевич О.В., Юстратов В.П. Коллоидная химия. Санкт-Петербург: Лань; 2003.

Поступила 13.08.2014