

**ДУ «Інститут медицини
праці ім. Ю.І. Кундієва
НАМН України», м. Київ**



**Український НДІ медицини
транспорту МОЗ України,
м. Одеса**



Асоціація мікроелементологів України



ЕКОГІНТОКС

**Монографію видано за
підтримки та рішенням Вче-
ної ради Наукового центру
превентивної токсикології,
харчової та хімічної безпеки
імені академіка Л.І.Медве-
дя МОЗ України.**

D.V. Bolshoy, E.G. Pykhtieieva,
I.M. Trakhtenberg, L.M. Shafran

MERCURY
IN THE XXI CENTURY:
*from problem statement to its
solution*

Odessa
Feniks
2020

Д.В. Большой, О.Г. Пихтеева,
І.М. Трахтенберг, Л.М. Шафран

РТУТЬ
У ХХІ СТОЛІТТІ:
ВІД ПОСТАНОВКИ ПРОБЛЕМИ ДО
ЇЇ ВИРІШЕННЯ

Одеса
Фенікс
2020

УДК 612.126: 615.9: 159.9
Б 79

Рекомендовано до друку Вченою радою ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України», протокол № 8 від 27.12.2019 р.

Рецензенти:

Гжегоцький М. Р. – доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, перший проректор з науково-педагогічної роботи Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького;

Яворовський О. П. – доктор медичних наук, професор, академік НАМН України, завідувач кафедри гігієни та екології № 2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Б 79 **Большой Д. В., Пихтеева О. Г., Трахтенберг І. М., Шафран Л. М.**
Ртуть у XXI столітті: від постановки проблеми до її вирішення : монографія / Під ред.: ак. НАМНУ І. М. Трахтенберга, проф. Л. М. Шафрана. – Одеса : Фенікс, 2020. – 240 с.

ISBN 978-966-928-545-4

У монографії, побудованій на матеріалах проведених авторами багаторічних досліджень, а також на підставі узагальнення друкованої наукової інформації, накопиченої переважно за останні два десятиріччя, розглянуто сучасний стан проблеми ртуті не лише з позицій критичного редуктивного, а й проспективного аналізу. На основі доказової методичної бази простежено повний цикл «життєдіяльності» цього особливого за своїми фізико-хімічними, біологічними і токсичними властивостями метала, глобального екотоксиканта при контамінації різними формами і сполуками ртуті довкілля, біосфери, в тому числі і в першу чергу при надходженні в організм людини. Розвинена авторами нова концепція токсикогенезу ртуті базується на теоретичних, експериментальних токсикологічних та екогігієнічних дослідженнях, на узагальненні клінічних даних, що дозволяє суттєво підвищити ефективність профілактичних і діагностично-лікувальних заходів, а також намітити аргументовні завдання, шляхи й напрямки подальших наукових досліджень у контексті реалізації Мінаматської конвенції.

Книга розрахована на широке коло фахівців різних галузей біології, медицини та екології, які одержать нову корисну інформацію та допомогу в їх професійній науковій і практичній діяльності.

УДК 612.126: 615.9: 159.9

Всі права захищені. Жодна частина цієї книги не може бути відтворена в якій би то не було формі без письмового дозволу власників авторських прав.

ISBN 978-966-928-545-4

© Большой Д. В., Пихтеева О. Г.,
Трахтенберг І. М., Шафран Л. М., 2020

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	7
Передмова	9
ВСТУП	14
Розділ 1. СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ГІГІЄНИ І ТОКСИКОЛОГІЇ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ	17
1.1. Важкі метали — спорідненість і розбіжності	17
1.2. Ртуть у довкіллі і проблеми аналітичної токсикології	22
1.3. Особливості біологічних ефектів малих доз і концентрацій важких металів як гігієнічна проблема	31
1.4. Біологічне різноманіття активних форм ртуті та їх роль у токсичних ефектах малих доз ксенобіотику	34
Розділ 2. ЗАГАЛЬНІ ХІМІКО-БІОЛОГІЧНІ ВІДОМОСТІ ПРО РТУТЬ	41
Розділ 3. СУЧАСНИЙ СТАН ЗАБРУДНЕННЯ РТУТТЮ НА ПІВДНІ УКРАЇНИ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ГІГІЄНИЧНОГО МОНІТО- РИНГУ У ДОВКІЛЛІ ТА БІООБ'ЄКТАХ	47
2.1. Вміст ртуті в об'єктах довкілля	47
2.2. Рівні ртуті в харчових продуктах (за результатами санітарно-гігієнічної експертизи)	54
2.3. Моніторинг біосубстратів населення України	56
2.4. Моніторинг біосубстратів контингентів працюючих	60
2.5. Ртутні лампи — один з основних антропогенних забрудню- вачів довкілля ртуттю. Моніторинг стану довкілля та повітря робочої зони на підприємстві з утилізації ртутних ламп.	65
Розділ 4. ВДОСКОНАЛЕННЯ АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДІВ ВИЗНАЧЕННЯ РТУТІ	80
4.1. Форми ртуті в об'єктах дослідження та сучасні підходи щодо їх кількісного визначення.	80
4.1.1. Природні, питні та стічні води	81
4.1.2. Атмосферне повітря та повітря робочої зони	82
4.1.3. Біологічні зразки	86
4.1.4. Ґрунти та донні відкладення	88
4.1.5. Екстракційні процедури	88
4.2. Пробовідбір та пробопідготовка	89
4.3. Аналіз.	92
4.3.1. Удосконалення приладу «Юлія-2»	92
4.3.2. Аналіз виникнення похибок вимірювання.	93

4.3.4. Дослідження різних видів пробопідготовки (автоклавирування, кип'ятіння з кислотами і окислювачами, сухе озоління)	100
4.3.5. Обробка результатів.	106
Розділ 5. ТОКСИЧНІСТЬ РІЗНИХ ФОРМ РТУТІ ТА ЇХ ГІГІЄНИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ	108
5.1. Модельні дослідження in vitro	108
5.1.1. Вивчення зв'язування іонів Hg^{2+} у біологічному середовищі	108
5.1.2. Дослідження процесу метилювання ртуті в організмі .	113
5.2. Дослідження in vivo	116
5.2.1. Дослідження розподілення ртуті в органах при експозиції різними формами елементу	116
5.2.2. Вивчення кінетики перерозподілу і виведення	119
5.2.3.Токсикокінетика і токсикодинаміка кадмію і ртуті	122
5.3. Роль металотіонеїнів при дії низьких доз кадмію та ртуті	126
5.3.1. Дослідження кінетики синтезу МТ при субхронічній дії низьких доз кадмію та ртуті	126
5.3.2. Вивчення індукції металотіонеїнів при експозиції різними формами ртуті	136
5.4. Порівняння токсикологічних характеристик різних сполук ртуті за біохімічними показниками	137
Розділ 6. ОСОБЛИВОСТІ КЛІТИННИХ МЕХАНІЗМІВ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ МАЛИХ ДОЗ РТУТІ	142
6.1. Дослідження in vivo на білих щурах	145
6.2. Дослідження in vitro	159
Розділ 7. ВИПАДКИ ОТРУЄННЯ РТУТТЮ В УМОВАХ ВИРОБНИЧОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ТА У ПОБУТІ	168
Розділ 8. ПИТАННЯ ДЕМЕРКУРІЗАЦІЇ ТА ПРАВИЛА ПОВЕДІНКИ ПРИ РОЗЛИВАХ РТУТІ	183
УЗАГАЛЬНЕННЯ. НОВІ ВИКЛИКИ В ПРОБЛЕМІ ТОКСИКОЛОГІЇ РТУТІ. МІНА- МАТСЬКА КОНВЕНЦІЯ	190
ЛІТЕРАТУРА	200

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ	- аланінамінотрансфераза;
АОА	- антиоксидантна активність;
АСТ	- аспартатамінотрансфераза;
АФК	- активні форми кисню;
БСА	- бичий сироваточний альбумін;
ВМ	- важкий метал;
ГАОС	- глутатіонова антиоксидантна система;
Г-6-ФДГ	- глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа;
ГДК	- гранично допустима концентрація;
ГДК _в	- гранично допустима концентрація у воді водних об'єктів господарсько-питного водокористування;
ГДК _{р.г.}	- гранично допустима концентрація у водоймах рибо-господарського призначення;
ГДК _{р.з.}	- гранично допустима концентрація у повітрі робочої зони;
ГДК _{с.д.}	- середньодобова гранично допустима концентрація;
ГП	- глутатіонпероксидаза;
ГР	- глутатіонредуктаза;
ДК	- дієнові кон'югати;
КФ	- кисла фосфатаза;
ЛЗС	- лізосоми;
ЛФ	- лужна фосфатаза;
МДА	- малоновий діальдегід;
МТ	- металотіонеїн;
МХ	- мітохондрія (мітохондріальна фракція клітини);
ПОЛ	- перекисне окиснення ліпідів;
РЕМ	- ретікуло-ендотеліальна мережа;
СДГ	- сукцинатдегідрогеназа;
ТБК	- тіобарбітурова кислота;
ТХУ	- трихлороцетова кислота CCl_3COOH ;

- LOAEL - lowest observed adverse effect level– пороговий рівень шкідливої дії;
- LOEL - lowest observed effect level — пороговий рівень не-шкідливої дії;
- NOAEL - no observed adverse effect level — максимальний рівень, що не викликає шкідливого ефекту;
- NOEL - no observed effect level — максимальний рівень, що не викликає ніякого ефекту на дію;
- $T_{0,5}$ - період напіввиведення речовини з організму

ПЕРЕДМОВА

Пропонована увазі широкого кола читачів монографія є узагальненням багаторічного досвіду авторів з комплексного вивчення, головним чином, з медико-біологічних, токсиколого-гігієнічних та екологічних позицій, одного з найбільш дивовижних за своїми фізико-хімічними властивостями, станом і ролі у довкіллі, біосфері та організмі людини мікроелементів, а саме - ртуті. Незвичайний для металів фізичний стан елементу у нормальних метеорологічних умовах, різноманітність форм і властивостей утворених нею органічних та неорганічних сполук привертають увагу, викликають інтерес до ознайомлення та вивчення цього дивовижного металу у багатьох вчених різних спеціальностей і всього людства з давніх часів до наших днів. Тому не слід вважати дивними численні спроби, в тому числі успішні, етапні за своєю значимістю, використання ртуті в промисловості, технологічних системах, вимірювальних приладах і пристроях (класичний приклад - ртутні термометри), пестицидах, лікарських препаратах, вакцинах, в стоматологічній практиці та інших сферах людської діяльності. При цьому небезпечні для здоров'я людини і біосфери властивості ртуті, на які наполегливо вказували гігієністи, токсикологи і екологи, нерідко залишалися на другому плані (в тіні) у порівнянні зі спробами (нерідко успішними підчас моніторингу) вирішення окремих конкретних прагматичних питань, в тому числі, з позицій боротьби з широким колом різноманітних за природою захворювань та дотримання вимог безпеки для здоров'я людини.

А якже з небезпечними властивостями? Виправдання цьому людство довгий час знаходило в такий сумнівній, але тривіальній концепції, як зіставлення, зважування по відношенню до ртуті та її сполук понять "користь" і "школа". Не будемо фарисеями в своїх оцінках досвіду десятиліть і навіть століть. Багатотисячова історія видобутку і використання ртуті багата позитивними і негативними прикладами, але навіть у XX-му віці застосування ртутьвмісних пестицидів дійсно сприяло успішній боротьбі з шкідниками запасів і вирішенню проблеми забезпечення аграрної сфери якісним насінням, населення - продуктами харчування, промисловість - вимірювальною технікою та апаратурою,

реалізовані хімічні технології служили науково-технічному прогресу, а ефективні ліки - боротьбі з важкими недугами значних контингентів населення. Накопичення і об'єктивізація наших знань про небезпечні властивості ртуті, домінанта профілактичного напрямку в медицині та екології сприяли критичному осмисленню і перегляду відносин, оцінці ступеня небезпеки ртуті при контакті з нею та її використанні навіть в мікродозах та мікроконцентраціях. Було запропоновано і наповнене об'єктивним змістом при активній участі українських вчених (в першу чергу, наукова школа ак. І.М. Трахтенберга) поняття "мікромеркуріалізм". Розроблено ефективні заходи щодо демеркуризації, профілактики та лікування отруєнь, захворювань і патологічних станів, викликаних, а також прямо або опосередковано пов'язаних з впливом ртуті та її сполук на організм, біологічні та екологічні системи. Все це органічно вписується в сучасні концепції про роль природних і антропогенно модифікованих мікроелементів в біосфері і життєдіяльності людини на нашій планеті.

Як правило, досягнення науки і практики щодо ртутної безпеки носили етапний характер. Достатньо в цьому плані уважно перечитати назву дисертації І.М. Трахтенберга на здобуття вченого ступеня доктора медичних наук: "Микромеркуриализм как гигиеническая проблема (вопросы гигиены труда, экспериментальной токсикологии и профилактики)". Тобто мова йшла про шкідливі умови праці робітників підприємств з виробничо зумовленим контактом з цим високотоксичним металом. На кожному наступному етапі ситуація змінювалася. І вже на щорічних читаннях, присвячених пам'яті Євгена Гнатовича Гончарука (Київ, 2007), в доповіді ак. Ю.І. Кундієва і ак. І.М. Трахтенберга домінують такі проблеми, як взаємозв'язок геохімічних аномалій і здоров'я населення; кардіотоксичність, хімічний канцерогенез тощо. Тому й число наукових досліджень, статей, оглядів, монографій і навчальних посібників неухильно зростало.

За останні 50 років світова наука накопичила великий обсяг інформації щодо біологічної ролі та токсичних властивостей хімічних елементів, виникли і активно розвиваються такі міждисциплінарні напрямки, як мікроелементологія, біонеорганічна хімія, біоелементологія, металоміка, металопротеоміка. Значна частина цих напрацювань ще має бути критично осмислена, узагаль-

нена на основі як редуکتивного, так і проспективного аналізу. Це дасть можливість розробити стратегію подальших досліджень для вирішення нових актуальних завдань та прогресу у цій актуальній для науки і практики комплексній міжгалузевій проблемі.

Нажаль, "латентний період", необхідний для усвідомлення людством небезпеки для здоров'я, життя і природного довкілля деяких антропогенних чинників розтягується на десятиріччя. Так, зокрема, з моменту встановлення взаємозв'язку між забрудненням ртуттю Мінаматської затоки і важкими отруєннями населення прибережних районів Японії пройшло майже 70 років, доки тільки в 2013 році на дипломатичній конференції вповноважених представників 163 країн в Кумамото (Японія) було прийнято Мінаматську конвенцію ООН - глобальний договір про ефективний захист від негативної дії ртуті (конвенція вступила в дію лише в серпні 2017 року), тобто було усвідомлено глобальну значущість трагедії, розставлено пріоритети у віковичній дилемі "економічна доцільність - безпека для людини і довкілля", запропоновано шляхи і методи подолання її наслідків.

Як показує багаторічний досвід авторів, інших українських та зарубіжних вчених, слід безумовно погодитися з V. Branco et al. (2017), C.A Eagles-Smith et al. (2018), H. Hsu-Kim et al. (2018), D. Orbist et al. (2018) та іншими авторами, що існує необхідність в більш чутливих і вдосконалених інструментах для диференційованої оцінки шкідливих ефектів ртуті, прямого і опосередкованого ризику для здоров'я населення. Традиційні біомаркери, такі як рівні ртуті в волоссі або крові, є практичними, відтворюваними і забезпечують надійну міру оцінки біодоступності, індивідуальної та популяційної чутливості, токсичності і впливу, але, з огляду на мінливість всередині популяції, важко встановити точні причинно-наслідкові зв'язки і подолати високий ступінь невизначеності багатьох даних. Тому важливо продовжувати виявляти і перевіряти нові біомаркери, які маніфестують ранні несприятливі ефекти, перш ніж вони стануть незворотними для здоров'я людини на індивідуальному і популяційному рівнях.

Саме в цьому плані слід розглядати першу половину назви книги - ртуть у XXI столітті. Початок завдань нового століття в науці - це одночасно підведення підсумків, аналіз, переосмислення

досягнутих результатів в розкритті законів, механізмів розвитку та еволюції природи, людини і суспільства, місця Homo Sapiens в цій системі, з одного боку, та інтеграція накопиченої інформації, виділення, кристалізація найбільш значущих досягнень, формулювання і постановка нових питань як стартовий майданчик для синтезу, початку чергового етапу науково-технічного прогресу в антропогенно зміненому світі на нове століття, з іншого. На порядок денний поставлені питання, що поєднують епігенетичні, фенотипічні та генетичні (геномні) аспекти проблеми взаємодії ртуті з біотою та організмом людини. Доведено існування і особливу біологічну значущість геохімічних (аерогенного, гідрологічного і ґрунтового) екологічних циклів ртуті, завдяки яким підвищується її біодоступність, головним чином, за рахунок утворення і біоаккумуляції монометилртуті. Встановлено взаємозв'язок між антропогенно зумовленими змінами клімату, ландшафтів, зменшення лісових фондів, поводження з відходами, інших соціально-економічних факторів з величинами потенційного ризику впливу ртуті на здоров'я людини і довкілля, а релевантні багатокомпонентні математичні моделі мають переважно нелінійний характер.

У фенотиповому та генотиповому плані ключові позиції як і раніше займають проблеми комбінованої, сполученої дії ксенобіотиків з участю ртуті та небезпечності її малих доз. І хоча обсяг об'єктивної інформації та прямих доказів індукції та супресії генів щодо безпосереднього впливу ртуті на обмін нуклеїнових кислот ще недостатній, роботи в цьому напрямку безумовно відносяться до числа пріоритетних у сучасній біоелементології.

Не випадково метал отримав свою англійську назву - mercury за ім'ям давньоримського бога Меркурія - покровителя ремесел и торгівлі, мандрівок и комунікацій. Запропоновані у останні десятиріччя концептуальні, логістичні та математичні моделі дозволяють значно розширити наші уявлення про взаємозв'язки і взаємодію епігенетичних, фенотипових та генотипових компонентів біосфери нашої планети, її окремих індивідуальних ланок від молекул до організму і популяції, а також їх еволюції в історичному і перспективному контексті.

По нашій планеті впевнено крокує XXI століття. Серед глобальних проблем, які стоять перед людством, домінують ті, що

наголошені у підсумковому документі ООН "Перетворення нашого світу: Порядок денний в галузі сталого розвитку на період до 2030 року", в якому сформульовані 17 глобальних цілей і 169 відповідних завдань. Як зазначалося у доповіді Генерального секретаря ООН Антоніо Гутерріша на сесії у вересні 2019 року "Ми стоїмо на порозі десятиліття, яке буде мати вирішальне значення, як для нинішнього, так і майбутніх поколінь людства і для всього життя на цій планеті. Зробити його десятиліттям дій і практичного здійснення в інтересах сталого розвитку - це борг міжнародного співтовариства, який воно взмозі виконати". Такі дії передбачаються для реалізації на трьох рівнях: глобальному, місцевому та особистому. Цей підхід визнаний універсальним і щодо хімічної безпеки, вирішення задач якої входить в систему досягнення ряду основних цілей сталого розвитку, перш за все, економіки, комплексних і стійких методів управління природними ресурсами і екосистемами, збереження миру, здоров'я населення і охорони природного та антропогенно зміненого довкілля. Участь в цьому Всесвітньому процесі та громадському русі є також одним з пріоритетних завдань, що стоять перед членами Асоціації мікроелементологів України.

В цілому ми висловлюємо надію, що читачі знайдуть у монографії, яка пропонується їх увазі, нову наукову і практично значущу інформацію, результати узагальнення накопиченого досвіду в багатогранній, складній і суперечливій проблемі безпеки ртуті, обговорення постійно виникаючих багатьох ще не вирішених її аспектів і граничних питань.

Ми розглядаємо виконану роботу як етапну на шляху від незнання через спостереження, експеримент, клініку, гіпотези, моделі до нових теорій, закономірностей, механізмів і методів пізнання людини і довкілля; сподіваємось на інтерес, зацікавленість читачів та коментарі, які будуть прийняті з увагою і подякою для подальшої роботи на ниві мікроелементології, біологічної, медичної та екологічної елементології.

*Редактори видання,
ак. І.М. Трахтенберг і проф. Л.М. Шафран*

ВСТУП

Умови життєдіяльності людства на нашій планеті в останні десятиріччя характеризуються кризовими відношеннями між антропогенним та природним середовищем, високим ризиком для здоров'я нашого та наступних поколінь (Ю.И. Кундиев [1]; Н.Г. Проданчук [2]; А.М. Сердюк [3]; И.М. Трахтенберг [4]; Л.М. Шафран [5], Б.М. Штабський, М.Р. Гжегоцький [6], A Kettrup [7]; M. Nieuwenhuijsen et all. [8]).

Мрія В.І. Вернадського [9] про гармонічну ноосферу як втілення єдності людини і природи на основі можливостей колективного розуму ще далека від свого здійснення. Тому проблема збереження і підвищення потенціалу здоров'я населення була і залишається надзвичайно актуальною для світової спільноти, перш за все, для медичної науки і практики [10, 11, 12].

Пріоритетним аспектом цієї проблеми є боротьба з прогресивно наростаючою хімічною небезпекою у зв'язку з тим, що, як справедливо застерігають Ю.И.Кундиев і А.П.Яворовский [13], кількість синтезованих хімічних речовин і їх сумішей вже перевищила 5 мільйонів, із них використовуються людством десятки і сотні тисяч найменувань. Якщо ще 100 років тому людина контактувала з хімічними шкідливими чинниками переважно на виробництві, то сьогодні основними контингентами підвищеного ризику, поряд з робітниками багатьох підприємств, є діти, люди похилого віку, вагітні жінки, для яких навіть відносно невеликі за традиційними критеріями рівні хімічного забруднення довіклля становлять підвищену небезпеку [14, 15, 16]. Саме у таких випадках, як це було, наприклад, в серпні 1998 року у Чернівцях, практично тільки клінічна картина захворювання дітей призвела до більш-менш точного виявлення причини хімічної хвороби (Д.Д. Зербіно, А.М. Сердюк [17]). Це стосується перш за все глобальних забруднювачів, серед яких важливе місце посідають важкі метали [18, 19]. Ртуть, кадмій та свинець за даними екологічного та соціально-гігієнічного моніторингу увійшли до списку пріоритетних забруднювачів біосфери [20, 21, 22, 23]. Серед них найбільш потенційно небезпечними є кадмій і ртуть. Постійний кругообіг ртуті та її сполук у довікллі обумов-

лений високою леткістю, стійкістю, здатністю розчинятися у атмосферних опадах, а також високою сорбцією ґрунтом та твердими частками природних вод [24, 25, 26].

Використання ртуті людством налічує багато століть. Завдяки комплексу унікальних фізичних та хімічних властивостей ртуть є обов'язковим компонентом багатьох виробничих процесів, використовується у великій кількості приладів та пристроїв. В ряді випадків її застосування значно полегшує або робить більш дешевим досягнення відповідних технічних та технологічних результатів [27]. Новітні технології виробництва хлору та їдких луг, що не використовують ртуть, у чотири — шість разів дорожчі за ртутно-катодні [28]. Ртутьвміщуючі елементи електроживлення є не тільки більш дешевими, але й мають кращі вольтамперометричні характеристики, більшу ємність, довговічність, ніж їх безртутні аналоги [29]. Тому не випадково, що незважаючи на заходи з обмеження використання ртуті, перелік небезпечних за цим показником виробництв залишається досить великим та багатогалузевим, а вимоги щодо повного виключення ртуті із сфери життєдіяльності людини технологами та експлуатаційниками вважаються передчасними [30, 31].

Необхідно також підкреслити, що коли йдеться про забруднення довкілля ртуттю, потрібно враховувати також природні джерела її надходження в атмосферу, водоймища та Світовий океан [32]. За даними геохімії, основна частка ртуті, що надходить у довкілля, має природне походження: до 70-90 % ртуті, яка викидається в атмосферу, надходить із глибинних прошарків Землі завдяки дифузії крізь земну кору, а також в результаті вулканічної діяльності [33, 34].

Практичним результатом зусиль вчених, міжнародних організацій, громадськості стала відсутність за останні роки гострих отруень у ряді країн світу, поменшало хронічних отруень, а самі рівні знаходження ртуті у виробничому середовищі знизилися. Принципово змінилися не тільки джерела надходження ртуті в організм, але й діючі рівні [35]. Сьогодні більшість із них відноситься практично до факторів малої інтенсивності. Тому провідним напрямком наукових досліджень, практичної діяльності і зусиль токсикологів і гігієністів в сфері ртутної безпеки стає боротьба не з меркуріалізмом (ртутними отруєння-

ми), а з мікро- і ультрамікромеркуріалізмом, тобто ефектами небезпечної дії на організм малих доз та концентрацій ртуті, біологічна дія яких досі залишається актуальною проблемою сучасної токсикології, темою гарячих наукових і громадських дискусій, а багато аспектів і завдань — не вирішеними.

Є всі підстави вважати, що уявлення про токсичні властивості ртуті виключно як «тілової отрути» за патогенетичним механізмом токсичної дії в значній мірі спрощені і не віддзеркалюють всієї повноти картини її біологічних ефектів в організмі. Для об'єктивної оцінки ступеню небезпечності ртуті необхідно розглянути і пояснити факти вірогідної парадоксальної токсичності, гормезису, з якими стикаються дослідники перед усім в експериментах на тваринах і, особливо, у дослідях *in vitro*. Необхідно встановити можливу біологічну роль цього металу в організмі, досконально вивчити токсикодинаміку і токсикокінетику при надходженні, розподілі, трансформації і виведенні ртуті, розкрити механізми, що лежать в основі впливу ртуті на біологічні та функціональні системи, можливі віддалені наслідки для сучасної популяції людства та здоров'я наступних поколінь. Слід об'єктивно оцінити розбіжності у токсикодинаміці різних форм ртуті, а також результати їх комбінованої дії на організм у сполученні з іншими токсикантами і небезпечними факторами іншої природи.

Незважаючи на те, що термін «мікромеркуріалізм» був вперше введений А. Stock у 1926 р., а в нашій країні І.М.Трахтенбергом ще 55 років тому [36] і з того часу знайшов широке розповсюдження серед токсикологів, до нині відсутнє його загально визнане кількісне тлумачення, не проведено граничний розподіл між величинами мікро- і макромеркуріалізму. Всі перелічені питання, а також багато інших теоретичних та практичних аспектів гігієни та токсикології ртуті залишаються актуальними і вивчалися нами протягом останніх 20 років.

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ГІГІЄНИ І ТОКСИКОЛОГІЇ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ

Початок третього тисячоліття знаменує собою новий етап розвитку сучасного природознавства, яке не тільки розкриває людству все нові тайни природи і всесвіту, але й утворює фундаментальну базу наукоємних, маловідходних, екологічно чистих технологій і нанотехнологій, які повинні у найближчому майбутньому кардинально змінити світову економіку і суттєво покращити умови життєдіяльності людини на нашій планеті [39, 40, 41]. Важлива роль у цьому комплексі належить медико-біологічним наукам, що базуються на принципах біоетики. „І це природно, бо неконтрольоване використання досягнень сучасної біологічної науки може привести до небажаних наслідків, і навіть тоді, коли вони використовуються у благо, постає чимало важливих питань щодо їх співвідношення з правами людини, ставлення громадськості та ін.” [42, с. 3].

1.1. Важкі метали — спорідненість і розбіжності

За останні 50 років суттєво змінився кількісний і якісний склад сполук, які потрапляють в довкілля з промислових та побутових джерел, зросло техногене навантаження, ризик аварійних ситуацій тощо. Все це негативно впливає на здоров'я людини, тваринний та рослинний світ і є провозвісником глобальної екологічної кризи. Тому не випадково, що вже у 1974 р. на основі глибокого вивчення глобальних і регіональних екологічних проблем ВООЗ були визначені 8 класів пріоритетних забруднювачів компонентів природного середовища, які у найбільшій мірі впливають на динаміку екологічної ситуації на нашій планеті [43]. Коли йшлося про створення системи пріоритетів, були враховані такі чинники, як фактичний і потенційно можливий ефекти негативного впливу на людину, на екосистеми і клімат, здатність накопичення у харчових ланцюжках, біохімічні властивості забруднювачів і продуктів їх хімічної трансформації, рухливість у довкіллі, а також ряд інших факторів. До числа пріоритетних глобальних забруднювачів увійшли, зокрема, й такі добре відомі з прадавніх часів і детально вивчені токсикологами важкі метали, як кадмій, свинець і ртуть.

Включення важких металів (ВМ) у цю групу екотоксикантів

перш за все було пов'язане з їх широким розповсюдженням і застосуванням. Становище щодо забруднення довкілля ВМ за останнє десятиріччя дещо змінюється на краще за рахунок вилучення із автомобільних палив тетраетилсвинцю, обмеженням застосування у суднових необростаючих фарбах оловоорганічних біоцидів. Однак, ні у гігієні праці, а ні в екогігієні, проблема контамінації ВМ не втратила своєї актуальності [44, 45]. Слід нагадати про міжнародні програми щодо моніторингу свинцю, кадмію та ртуті, інших ВМ, яки виконуються під егідою ВООЗ, ЮНЕП, ЄЕС, ІМО, а також національні програми США, Канади з важких металів [46, 47, 48, 49, 50].

Інтерес до проблеми токсикології ртуті яскраво підтверджує аналіз динаміки публікацій, яка може бути проілюстрована діаграмою на рис. 1. Деякий спад кількості досліджень на межі століть змінився з підвищенням інтересу науковців до ртуті на новому рівні — рівні малих та надмалих доз.

Це підтверджує невгасаючий інтерес науковців до проблеми ВМ, а також демонструє можливість використання ртуті та її хімічних сполук як інструментів для вивчення широкого кола проблем гігієни і токсикології, патофізіології інтоксикацій, методів діагностики отруєнь, пошуку ефективних засобів фарма-

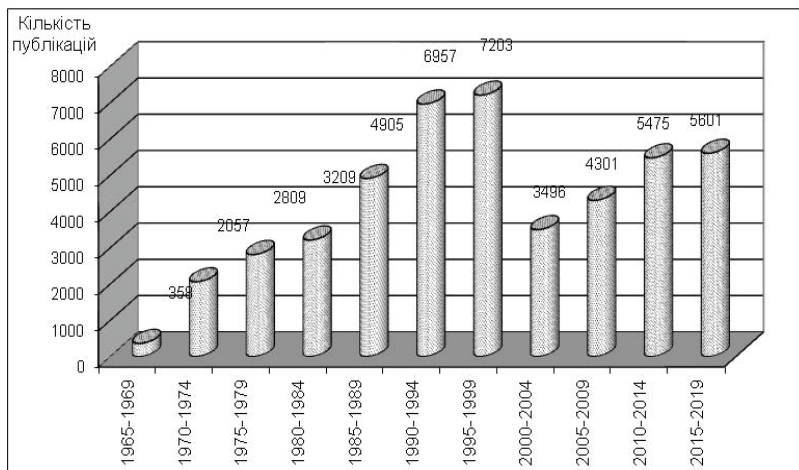


Рис. 1. Число статей, опублікованих за темою «токсикологія ртуті» за останні роки згідно з базою даних "TOXLINE" [51]

кокорекції тощо [52].

Прогресивне зростання потоку інформації, нові факти і аспекти проблеми ВМ як важливого розділу сучасної загальної, профілактичної та клінічної токсикології є основою для подальшого інтенсивного розвитку цього актуального напрямку у розвитку сучасної профілактичної медицини. Глобальне поширення забруднення, різноманіття підходів до вивчення закономірностей поведінки у довкіллі, впливу на екосистеми та їх біотопи, складна і багаторівнева система механізмів токсичної дії — все це робить розробки у цьому напрямку привабливою сферою наукового пошуку для вчених багатьох країн світу, міжнародних організацій, діяльність яких так чи інакше пов'язана з динамікою суспільного здоров'я.

Особливого значення набуває випереджаюче зростання ризику нейроповедінкових зрушень у дітей, цього найбільш уразливого контингенту популяції, під впливом малих доз і концентрацій ВМ у довкіллі та раціонах харчування [53, 54, 55, 56]. Одержані данні співпадають і суттєво доповнюються теоретичними, експериментальними та клінічними дослідженнями, що широко проводяться в нашій країні, а також з матеріалами нових досліджень, що не вписуються у традиційну схему токсичної дії цих хімічних елементів та їх сполук як тілових отрут [57, 58, 59, 60, 61, 62]. Не випадково, законодавчі та контролюючі міжнародні і національні організації в сфері охорони здоров'я населення і довкілля дуже уважно ставляться до проблеми ВМ в усіх ланках життєдіяльності людини [63, 64, 65, 66, 67]. Зокрема, йдеться про перманентний моніторинг фізичного та психічного здоров'я дітей, розробку і вдосконалення методів визначення ступеню небезпеки, контроль застосування запобіжних заходів на робочому місці, вдома і у природному середовищі, а також поновлення нормативних документів згідно з новими науковими даними, але не рідше як кожного десятиріччя [48, 57, 67, 68]. Тому, оскільки актуальність проблеми не зменшується, інтенсивність досліджень в цьому перспективному напрямку залишається високою, а еколого-гігієнічний контроль повинен здійснюватися у повному обсязі [48, 64].

Група токсичних важких металів, до якої зазвичай вклю-

чають кадмій, ртуть і свинець, характеризується як схожими фізико-хімічними, технологічними, токсичними властивостями, так і численними розбіжностями, найбільш важливі з яких можуть бути проілюстровані даними, наведеними у табл. 1.

З наведених у таблиці даних видно, що перелічені ВМ, які становлять найбільшу загрозу забруднення довкілля і можуть зумовити токсичні ефекти в організмі людини і тварин, мають як спільні групові властивості, так і суттєві розбіжності, які мають велике значення у реакціях організму на контамінацію виробничо обумовленого, побутового або екологічного генезу. Попередні дослідження також показали, що з токсиколого-гігієнічних позицій найбільш складними є механізми біологічної дії ртуті.

З даних, наведених у таблиці, видно, що з токсиколого-гігієнічних позицій найбільш складними є механізми біологічної дії ртуті. Вони обумовлені в першу чергу значним різноманіттям форм цього металу, що пов'язане з певними труднощами аналітичного визначення їх у біооб'єктах [95].

Різні форми ртуті мають неоднакову спорідненість до різних видів клітин та тканин біооб'єктів, вони проявляють специфічні особливості в залежності від шляху надходження в організм, дози та часу перебування ртуті у сенсорному полі відповідних рецепторів. На цьому етапі токсикокінетики Hg відмічається утворення переважно метильованої форми металу, яка характеризується підвищеними транслокаційними властивостями і легко перетинає целюлярні і субцелюлярні бар'єри [104]. Саме переважно у такий спосіб йде накопичення ксенобіотику у біооб'єктах.

Проте, хоча в літературі накопичено значний обсяг інформації з цього приводу, але здебільше йдеться лише про загальний вміст ртуті в об'єктах рослинного і тваринного походження, навіть у біосередовищах серед різних контингентів населення. Але відсутність даних щодо розподілення за провідними формами на різних етапах контамінації лежить в основі невизначеності показників токсичності і потенційної небезпечності рівней вмісту і концентрацій ртуті в біооб'єктах. Задача утруднюється недосконалістю існуючих аналітичних методів визначення ртуті, які використовуються у більшості лабораторій. Тому в останні

Таблиця 1

Групові спільні характеристики та індивідуальні розбіжності у властивостях важких металів

№ п/п	Властивості	Важкий метал			Джерела літератури
		Cd	Hg	Pb	
1.	Важкий метал (питома вага > 5,0 г/см ³)	+	+	+	22-24, 69
2.	Агрегатний стан у звичайних умовах				
	- тверда речовина	+	-	+	70 - 72
	- рідина	-	+	-	16, 70, 37
3.	Переважає взаємодія з SH-групами (сульфгідрильна отрута)	+	+	+	22, 43, 69
4.	Основні джерела забруднення довкілля і шляхи надходження в організм людини				
	- атмосферне повітря		+	+	37, 73-76
	- природні води		+		73 - 75
	- забруднені ґрунти	+			77 - 79
	- рослинні продукти	+			80 - 82
	- продукти тваринного походження			+	48, 83 - 84
	- риба та морепродукти	+	+		85-87
5.	Найбільш розповсюджені аналітичні методи визначення у довкіллі та біооб'єктах				
	- AAS, ICP-AES, ETAAS	+	-	+	88 - 92
	- холодної пари	-	+	-	93 - 95
6.	Транспорт і біотрансформація в організмі людини				
	-переважно зв'язується з білками плазми крові	+	+	-	63, 72, 96
	- переважно зв'язується з мембранами еритроцитів	-	-	+	22, 45, 72, 97
	- зв'язування та специфічний транспорт металотіонеїнами	+	+	-	56, 62, 98-100
	- зв'язування з низькомолекулярними тіолами	+	+	+	101, 102
7.	Переважає виведення з організму				
	- з сечею	+	+	-	22, 43, 71
	- з калом	-	-	+	22, 72
8.	Різноманіття біологічно значущих форм				
	- поліформні	-	+	-	23, 43
	- оліго- чи моноформні	+	-	+	71, 37
9.	Відносна вираженість нейротоксичної дії				
	- висока		+		53, 56
	- середня			+	22, 45, 56, 61
	- мала	+			99
10.	Відносна вираженість нефротоксичної дії				
	- висока	+			71, 101
	- середня		+		59, 103
	- мала			+	22, 99, 103

роки саме ця проблема набуває першочергової значущості.

1.2. Ртуть у довкіллі і проблеми аналітичної токсикології

Як добре відомо із наукової літератури [37, 105, 106], глобальне розповсюдження ВМ, зокрема ртуті, обумовлено природними та техногенними джерелами, різними за географічним положенням, характером функціонування і, відповідно, потужністю викидів і ареалом забруднення довкілля. Запобігання негативного впливу ВМ на здоров'я людини і біосферу потребує проведення перманентного еколого-гігієнічного моніторингу [107, 108]. При плануванні і проведенні досліджень у цьому напрямку перш за все виникають питання про найбільш важливі об'єкти обстеження (джерела забруднення довкілля), методи дослідження та критерії оцінки (гігієнічної значущості) результатів моніторингу. Ряд цих питань може бути вирішено за допомогою методів математичного моделювання [109]. Агентство з реєстрації токсичних речовин і захворювань США (Agency for Toxic Substances and Diseases, ATSDR) у 1992 році визначило отруєння як процес експозиції індивідуума контамінантом, який виникає з специфічного джерела, що призводить до розвитку функціональних зрушень і появи характерних для даної хімічної патології симптомів [110].

Згідно з прийнятою концептуальною моделлю процес отруєння складається з 5 елементів:

1. Джерело забруднення (забруднювач надходить у довкілля із відповідного об'єкту).
2. Зовнішнє середовище (ґрунтові та поверхневі води, повітря, ґрунт, пил, біота), яке сприяє контакту контамінанту з людиною.
3. Точка зустрічі (місце, де людина контактує з забрудненим середовищем).
4. Шлях надходження до організму і розвиток отруєння (інгаляційний, пероральний або перкутанний).
5. Уражена популяція (особи, які зазнали дії хімічного фактору).

Слід зазначити, що знання джерела, виду контамінанта,

шляхів надходження до організму є необхідними, але далеко недостатніми позиціями щодо установлення факту отруєння. Вже на перших кроках еколого-гігієнічного дослідження виникають суттєві труднощі аналітичного і токсиколого-гігієнічного характеру. Так, ртуть у природних умовах, як правило, знаходиться у декількох найбільш розповсюджених формах: елементарна ртуть (Hg^0), іонізована неорганічна двохзарядна ртуть (Hg^{2+}), менш розповсюджена іонізована неорганічна закисна ртуть (Hg_2^{2+}), а також органічна, найчастіше метилмеркурхлорид (CH_3HgCl), хоча існують також органічні алкіл-, арил-, алкоксіалкільні сполуки [111].

Хімічні сполуки Hg (II) зустрічаються в природі значно частіше, ніж Hg (I). Саме з чотирьох основних видів (Hg^0 , Hg_2^{2+} , Hg^{2+} , CH_3Hg^+) утворюються численні фізичні та хімічні форми, що значно відрізняються за своїми властивостями. Але саме ступінь окиснення атома металу та характер хімічного зв'язку визначають розподілення, розповсюдження, біомагніфікацію і токсичність сполук ртуті [93]. У водах між Hg^0 , Hg^{2+} та Hg_2^{2+} устновлюється рівновага, яка визначається окиснювально-відновлювальним потенціалом розчину і концентрацією різних речовин, що формують комплекси з Hg [112].

Іони Hg^{2+} утворюють стійкі комплекси з біологічно важливими молекулами. Саме висока хімічна спорідненість ртуті (II) та її метильованих сполук до біомолекул у значній мірі визначають хімічну небезпеку цього металу в умовах природного та антропогенно зміненого довкілля [113, 114]. Ілюстрацією цього положення можуть бути дані R.E. Farrell e.a. [115], оснований на дослідях з таким розповсюдженим у довкіллі сапрофітом, як *Pseudomonas fluorescens*, що здатен метилювати неорганічну ртуть Hg (II). Автори визначали інгібіторний ефект $[\text{IC}_{50}]$ різних сполук ртуті на ріст *P. Fluorescens* і показали, що токсичність ртуті визначалася значною мірою природою аніону. При заданій величині рН меркурацетат і нітрат показали однакову величину IC_{50} , тоді як меркурхлорид завжди характеризувався більш низьким значенням IC_{50} . Для кожної з солей токсичність була вищою при рН = 6,0 і знижувалася при рН = 7,0 ($p < 0,05$). Подальше збільшення рН до 8,0 не впливало на токсичність ацетату і нітрату ртуті, але знижувало її у хлориду ртуті. Водні розчини Hg (II)

в синтетичному живильному середовищі М-IIY (мінімальний вміст солей з додаванням 0,1 % екстракту дріжджів і 0,1 % гліцерину) проявляли токсичність, яку оцінювали за спеціальною програмою GEOCHEM-PC і вводили у базу даних. Результати досліджень показали, що комплекси Hg (II) з гістидином $[Hg (H-HIS)HIS^+]$ і $Hg (H-HIS)_2^{2+}$, хлоридом ($HgCl^+$, $HgCl_2^0$, $HgClOH^0$, и $HgCl_3^-$), фосфатом ($HgHPO_4^0$), амонієм ($HgNH_3^{2+}$), гліцином $[Hg (GLY)]^+$, аланіном $[Hg (ALA)]^+$ і гідроксильним іоном є токсичними. Токсичність нітрату ртуті при pH 8,0 не змінювалась при додаванні цитрату, зростала при додаванні хлориду і знижувалася при додаванні цистеїну. Змінена за рахунок додаткового хлориду система $HgCl^+$, $HgCl_2^0$ і $HgClOH^0$ характеризувалася зростанням токсичності. Лише у зміненої цистеїном системі утворення $Hg (CYS)_2^{2-}$ призводило до зниження токсичності.

На превеликий жаль, подібні дослідження з тканинами тварин та людини (*in vitro*) проводяться досить рідко. Частіше за все результати обмежені визначенням загального вмісту ртуті у біомаркерах (кров, сеча, волосся). Зокрема, тільки у США отримано результати аналізу проб волосся більш ніж від 1 млн. жителів, у яких середній вміст загального металу становив 1,5 мг/кг [116] (за нашими даними в Україні цей показник не перевищує 0,4 мг/кг, а рівень вище 0,7 мг/кг вважається токсичним і потребує з'ясування джерела надходження). Як показали автори [117], жителі Гонконгу, які споживають рибу 4 рази на тиждень, одержують загалом близько 60 мг ртуті на рік. Навіть при середньому рівні ртуті в рибі, що продається населенню, тільки 0,12 мг/кг, у людей віком 30 років волосся містить 4 мг/кг ртуті, а у 60 років — 7,5 мг/кг. Дослідження показали, що у жителів Гонконгу вміст ртуті у волоссі у 2 рази вищий за аналогічний показник у США. У жителів Гонконгу, які не вживали риби, вміст ртуті у пробах волосся дорівнював 0,38 мг/кг. ВООЗ було адаптовано норми, що були введені EPA у США, згідно з якими продукти, що містять більш ніж 0,5 мг/кг ртуті, не повинні продаватись населенню. Автори вважають, що у країнах (наприклад, Японії), де рівень споживання риби в дієті вищий за прийнятий у США, допустимий рівень вмісту ртуті слід обмежити величиною 0,3 мг/кг. Така позиція витікає із спостережень про наявність суттєвої кореляції ($p < 0,05$) між субфертильністю чоловіків і

рівнем ртуті у волоссі у віці 25-75 років [116]. Питання потребує подальшого детального вивчення, оскільки об'єм досліджень не може вважатися достатнім, а загальний вміст ртуті ще не доводить її впливу на статеві функції, що реагують не на всі форми металу.

Для прикладу можна привести дані Kannan K. et all. [118], які на великому матеріалі екологічного моніторингу показали, що при загальному вмісті Hg у седиментах біля берегів Флориди на рівні 1 — 219 нг/г сухої маси рівень MeHg не перевищував 0,77 % від загальної кількості металу. Частка MeHg не корелювала з рівнем органічного вуглецю у седиментах. В той же час загальний вміст Hg у тканинах риб у цій самій зоні становив 0,03 — 2,22 (середнє: 0,31) мкг/г маси з часткою MeHg на рівні 83 % від загальної ртуті. Наведені дані свідчать про інтенсивний процес метилювання неорганічної Hg у тканинах риб, що, на думку авторів, робить цей вид їжі небезпечним для здоров'я людей, якщо в їх раціоні вміст риби перевищує 70 г на добу.

Тому зрозуміло важливість дискусії, яку стихійно проведено на сторінках журналу Science у 2003-2004 роках у зв'язку з публікацією X Harris H.H. et all. матеріалів щодо домінуючих форм ртуті у м'язах риб і спробою їх перенесення на тканини людини [119]. Опоненти цілком слушно вважають, що без проведення відповідних експериментальних досліджень така екстраполяція не може вважатися коректною [120, 121, 122]. Тим більше, що не тільки у біологічних, але й навіть у природних геосистемах органічні сполуки розчину активно взаємодіють зі ртуттю, що впливає на її розчинність, рухомість і токсичність у водному середовищі [123].

Остання позиція може бути проілюстрована добре відомими розробками в аналітичній хімії, що підсумовані у монографіях Б.К. Яцимирского [124], В.А. Назаренко, В.П. Антоновича, Е.М. Невской [125], W.B. Guenther [126], М. Henry et all. [127] та інших авторів. В них, навіть на водних розчинах широкого кола важких металів показано, що зі зміною рН та концентрації взятої в дослідження сполуки суттєво змінюються домінуючі форми катіону металу. Причому, фізико-хімічним особливостям аніонів в утворенні відповідної форми металу належить значна

роль. Зростання концентрації двохлористого кадмію чи ртуті в розчині призводить до закономірного послідовного переходу домінуючої форми металу з першої до п'ятої координаційно обумовленої форми. Такі зміни можна очікувати й у біологічних системах, що мають не тільки видові, вікові, статеві, але й органі, тканинні та клітинні особливості [128, 129, 130].

Багато зусиль прикладається щодо вивчення форм ртуті та інших ВМ у довкіллі. Наприклад, опублікована значна кількість робіт щодо хімічної та біологічної трансформації форм ВМ у воді, ґрунті, атмосферному повітрі, гідробіонтах, ґрунті [131, 132, 133, 134, 135]. Ці дослідження мають велике значення не тільки суто в екологічному, а й в аналітичному плані. Зокрема, показано [136], що токсичність ВМ, в тому числі Hg, по-різному проявляється у різному середовищі. Навіть при моделюванні *in vitro* збагачування живильного середовища розчинними органічними сполуками призводить до суттєвої зміни результатів мікробіологічних досліджень бактеріальної флори, яка контактує з ВМ. В той же час змінюються показники визначення контамінантів у самому середовищі в результаті зміни складу та співвідношення активних форм ртуті, що проявляється у зміні показника гострої токсичності, тобто концентрації Hg, яка призводить до 50 % інгібування росту культури *Pseudomonas fluorescens*, IC₅₀. Зростає ступінь невизначеності індивідуальних форм Hg у середовищі. Тому результати порівнювали з даними щодо вмісту водного розчину Hg (II) у живильному середовищі. IC₅₀ змінювалася у дослідях з 1,48 до 14,54 мкг/мл і статистично достовірно негативно корелювала ($r = -0,904$, $p = 0,05$) з утворенням комплексів Hg (II) з органічними лігандами, а також позитивно — рівнем вільних іонів Ca²⁺ і Mg²⁺. Суттєво змінювались також співвідношення фракцій комплексів HgCl⁺, HgCl₂⁰, HgClOH⁰. І хоча умови біотрансформації ртуті безпосередньо в біооб'єктах набагато складніші, таке різноманіття фракцій навіть у живильному середовищі свідчить про необхідність подальшого глибокого вивчення цієї проблеми у аналітичному та еколого-гігієнічному плані. У цьому контексті слід нагадати застереження І.М. Трахтенберга [137] щодо категоричних висновків за результатами дослідження вмісту Hg у природних та виробничих умовах. Наприклад, у ряді родовищ не знаходять елементної ртуті,

яка активно утворюється з її природних сполук, а співвідношення техногенного викиду ртуті до вмісту елемента у гумусі становить 505,4 саме за рахунок випереджаючого надходження пари ртуті в атмосферу в результаті інтенсивного її випаровування.

Аналіз численних публікацій показує, що відмічається, з одного боку, розширення сфер моніторингу ВМ і, зокрема, ртуті, а з другого, розкриваються нові аспекти хімічної небезпеки традиційних виробництв навіть при частковій зміні технологічного циклу. Так, в останні роки знову привернуло до себе увагу виробництво хлору як джерело надходження ртуті у виробниче та природне середовище [138, 139, 140, 141]. Хоча результати досліджень у різних авторів дещо різняться, однак вони сходяться у висновках щодо наявності ознак токсичної дії пари ртуті на центральну і периферійну нервову систему у робітників з великим стажем роботи на цьому виробництві.

Навіть новітні технології не гарантують хімічної безпеки щодо надходження ртуті у довкілля. Промислові технологічні, аварійні викиди і токсичні промислові відходи залишаються важливим джерелом її потрапляння в оточуюче середовище. Як показали у своєму повному і всебічному огляді І.М. Трахтенберг з співав. [58], не тільки виробництво ртуті та кольорових металів, але й сірчаної кислоти, цементу, хлору, каустичної соди, фарб, енергетика, медицина, приладобудування, лабораторна практика являються небезпечними галузями щодо можливих джерел забруднення ртуттю. І хоча людство робить багато зусиль щодо зменшення об'єму застосування ртуті у традиційних галузях, постійно з'являються нові технології та матеріали, в яких цей метал продовжує знаходити своє використання.

Серед джерел ВМ у довкіллі дедалі більшою стає частка забруднених промислових та побутових відходів, що потребує контролю, тобто проведення еколого-гігієнічного моніторингу. У пилу відходів цементної промисловості знайдено високий вміст Cd, Hg, Cr і Ni [142]. У компості знаходять до 25 елементів, в тому числі ВМ [143]. І хоча за ствердженням автора концентрації їх у всіх випадках були нижчими за нормативні, установлені Американською екологічною адміністрацією, рівень міграції

становив (мг/кг сухої ваги): 2,1 (As), 1,2 (Cd), 20,0 (Cr), 173,0 (Cu), < 2,0 (Hg), < 22,0 (Mo), 17,0 (Ni), 92,0 (Pb), < 1,0 (Se) і 395,0 (Zn). Тобто він був на рівні середнього ступеню факторів ризику для відповідних елементів у ґрунті.

Такі результати екологічного моніторингу кореспондуються з іншими систематичними спостереженнями, що свідчать про суттєве зниження рівнів забруднення, особливо у біооб'єктах за останні 25 — 30 років. Так, показано, що у порівнянні з 70-ми роками у кінці 90-х забруднення ртуттю морського середовища в Арктичних водах Канади знизилося вдвічі [144]. Виникає питання: наскільки покращилася екологічна ситуація у зв'язку зі зниженням рівнів експозиції ртуттю у регіоні? Відповідь неоднозначна, бо, по-перше, ряд показників щодо стану біоти і контамінації населення залишається на рівні суттєвого ризику [113, 145, 146], і, по-друге, необхідні подальші дослідження для одержання об'єктивних доказів стабілізації і зміни тенденції на оздоровлення біосистеми (біомаса, біорізноманіття) у різних за рівнем забруднення регіонах.

Тим більше, що практично неконтрольованими залишаються такі важливі і розповсюджені джерела надходження ВМ у довкілля, якими являються природні ресурси (регіональні аномалії, видобування природних копалин) та викиди від стихійних лих [16, 11, 43]. Тому Г. Спозіто [147] робить цілком слушний висновок, що навіть незважаючи на невизначеність позиції щодо фактичних концентрацій і осадження ВМ у природних середовищах, сліди таких металів, як Ag, Cd, Cu, Hg, Pb, Sb, Sn, Zn, становлять найбільш вагому регіональну і глобальну небезпеку для здоров'я населення. «Суттєве збагачення довкілля свинцем, ртуттю, кадмієм і сріблом поряд з низьким природним рівнем цих металів у біосфері та їх високим ступенем м'якості як кислот Льюїса у водних середовищах потребують постійного вивчення та контролю по відношенню до здоров'я населення» (с. 23).

Остання позиція практично повністю кореспондується з вище згаданими матеріалами фундаментальних досліджень у сучасній хімії водних розчинів ВМ [124, 125, 126, 127, 148], а положення про невизначеність деяких опублікованих даних за

аналітичними обмеженнями не тільки висувається рядом авторів, але й підкреслює пріоритетне значення аналітичної токсикології ВМ як одного з критичних розділів сучасної біології та превентивної медицини [8].

Основними задачами аналітичної токсикології є детектування, ідентифікація та кількісне визначення шкідливих та небезпечних речовин, сполук та сумішей. І хоча світова громадськість занепокоєна зростанням рівнів забруднення виробничого середовища і довкілля, середні рівні вмісту ВМ у природних, особливо у біологічних об'єктах, досить низькі (аналізуємі рівні ксенобіотиків часто становлять частки на мільйон та на мільярд).

Контроль вмісту ВМ в об'єктах довкілля потребує оновлених аналітичних і, можливо, токсикологічних методичних підходів.

В останні роки, робляться поодинокі спроби порівняльних досліджень, наприклад, свинцю і ртуті [103], в яких розглядаються численні морфометричні, гістохімічні показники токсичності у хронічному експерименті, які дозволили авторам показати ряд відмінностей у характері уражень, що викликали ці екотоксиканти у досить малих (для клінічних проявів гострого і навіть хронічного отруєння) дозах, на рівні 0,2 мг/кг для Hg і 1,5 мг/кг для Pb.

Значно більше публікацій щодо порівняння токсичної дії свинцю та кадмію. Зокрема, показано [149150, 151], що чутливість організму до цих металів залежить від фенотипової варіабільності біосинтезу у печинці білку CYP2A6, а також експресії білків CYP4F2 and CYP2E1, що виконують регуляторні функції у метаболізі ВМ. Проте, в онтогенезі не тільки (і не стільки) генетично зумовлені розбіжності, але й величина екологічного навантаження зумовлює якісні та кількісні особливості у первинній контамінації організму цими ВМ, в першу чергу на ембріональній та ранніх постгестаційних етапах розвитку людини [8, 152].

В цьому плані значний інтерес представляє також вивчення токсичності кадмію, який є найближчим до ртуті за своїми властивостями і безумовно є вдалим об'єктом для порівняння.

Кадмій (Cd) — метал групи ІІВ, атомна маса якого становить 112,41 г/моль. Він існує у двох за ступенем окиснення формах: 0 або +2. У природному середовищі Cd представлений у вигляді неорганічних сполук, таких як оксид кадмію (CdO), хлорид кадмію (CdCl_2) чи сульфат кадмію (CdSO_4) [153]. ATSDR, 1999). Хоча Cd може змінювати хімічні форми, сам по собі іон металу достатньо стабільний у довкіллі, тому він не тільки зберігається, а й продовжує накопичуватися у кількості від 25 до 30 т Cd щорічно, з провідною антропогенною компонентою (від 4 000 до 13 000 т на рік), головним чином, за рахунок видобутку корисних копалин і продуктів згоряння палива [154]. До 70 % кадмію, що виробляється, надходить сьогодні у довкілля [145, 155].

Значна кількість металу надходить в організм людини за рахунок паління: кожна сигарета містить від 1 до 2 мкг Cd, 40–60 % якого проходить крізь епітелій, що вкриває дихальні шляхи, і надходить у кров. Таким чином Cd, фізіологічні функції якого невідомі, оцінюється як глобальний забруднювач довкілля [24, 70]. Він відомий також як «класичний» нефротоксикант [156, 157, 158, 159], але в літературі є данні щодо інших проявів токсичності та канцерогенності Cd^{2+} для людини і тварин. При внутрим'язовому та підшкірному введенні експериментальним тваринам Cd^{2+} індукує розвиток різних пухлин, в тому числі раку легенів, генітоуретральної зони і простати. Високий ризик бластомагенезу спостерігається при інгаляційному, перкутанному і пероральному шляхах надходження в організм [160, 161].

Як свідчать, наприклад, результати ретельних багаторічних досліджень, що провели вчені Швеції [162], шведи отримують з їжею біля 15 мкг Cd на добу, але мають місце суттєві індивідуальні розбіжності. Високоволокниста їжа і багата рибою дієта суттєво підвищують рівень надходження. За останні 100 років рівні Cd у ґрунті і зернових культурах суттєво зросли. На даний час рівень Cd у ґрунті зростає на 0,2 % щорічно.

В легенях накопичується 10-50 % Cd, тоді як у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) — тільки 3-5 %. В крові людей, що палять, вміст Cd у 4-5 разів більше, ніж у тих, що не палять (біля 1,5 мкг/л) і у 2 рази — у кортексі нефрону (20-30 мкг/г вологої

ваги). Недостатність заліза в організмі підвищує затримку Cd, в тому числі абсорбцію у ШКТ. Автори вважають, що при теперішньому рівні щоденного надходження кадмію в організм у шведів (до 30 мкг/добу) не менш 1 % популяції може отримати індуковане кадмієм пошкодження проксимальних каналців нирок, а також розвиток остеопорозу [163]. Отже, актуальність моніторингу Cd у довкіллі і біооб'єктах не викликає сумніву. Причому, така позиція прийнята сьогодні для широкого кола ВМ не тільки для окремих регіонів, але й для планети в цілому, тому що несприятлива ситуація спостерігається в Росії [164] і Сполучених Штатах [165, 166], Малайзії [167] і Бразилії [168], Швеції [169, 170] і Зімбабве [171]. Наприклад, у 1992 р. за даними Агенції США з реєстрації токсичних речовин і захворювань, що ними викликаються (ATSDR), найбільш небезпечними являються забруднені відходами природні води (77 % результатів аналізів перевищують допустимі норми) і ґрунти (58 %, відповідно). Причому критичний рівень забруднення спостерігався у 39 % зразків поверхневих вод, 6 % зразків повітря і 6 % — біоти [172].

Тому для кадмію, як і для ртуті, одним з актуальних аспектів проблеми екологічної токсикології є визначення у довкіллі та біооб'єктах саме малих доз і концентрацій цих надзвичайно небезпечних токсикантів.

1.3. Особливості біологічних ефектів малих доз і концентрацій важких металів як гігієнічна проблема

Поняття «мікромеркуріалізм», яке було вперше введено А. Сток у 1926 р. [38], приваблює не тільки романтиків від науки, переважно молодих вчених, але й маститих метрів-токсикологів. Зокрема, більш ніж 50 років присвятив вивченню цієї проблеми видатний вітчизняний токсиколог І.М. Трахтенберг. Він підкреслює невизначеність питання про величину концентрації пари ртуті, що може викликати при щоденному надходженні в організм хронічне отруєння [38, с. 68-71] і наводить дані літератури, що відрізняються між собою на три порядки (від 1 до 0,005 мг/м³). Така ж невизначеність характерна для даних різних авторів серед показників хронічної та навіть гострої токсичності

різних сполук ртуті практично незалежно від шляху введення в організм тваринам різних видів.

Завдяки дослідженням 30-х — 70-х років минулого століття найбільш розробленим став професійний аспект проблеми. Багато було зроблено для узагальнення сучасних на той час уявлень щодо основних ознак (симптоматики) мікромеркуріалізму у осіб, що мали виробничо обумовлений контакт з цим ВМ. На основі аналізу літературних джерел цього періоду вважаємо за доцільне виділити три позиції, що мають безпосереднє значення для проблеми малих доз:

1. характерні ознаки функціональних зрушень мають місце при концентраціях ртуті у повітрі робочої зони на рівні або нижчих за $ГДК_{p.з.}$ ($0,01 \text{ мг/м}^3$);
2. симптоми мікромеркуріалізму носять здебільше мало визначений характер, що потребує поглиблених досліджень для їх виявлення;
3. у клінічній картині мікромеркуріалізму домінують ознаки астено-вегетативних зрушень, що свідчить про їх дізадаптаційний характер і можливий зв'язок з трофічними розладами у нервовій системі і організмі в цілому.

Перша позиція має безпосереднє відношення до аналітичної токсикології ртуті, важких металів і санітарної хімії в цілому. Вона націлює, зокрема, на підвищення рівню приборної бази лабораторії державної санепідслужби, науково-дослідних інститутів для втілення в практику принципів доказової медицини [173]. Друга позиція відповідає на питання перманентного характеру досліджень з вивчення механізмів токсичної дії ВМ з використанням новітніх досягнень фундаментальних наук, перш за все біохімії, молекулярної біології, генетики тощо. Нарешті, третя позиція націлює лікарів на пріоритетні профілактичні заходи для підвищення адаптаційних резервів і можливостей організму щодо подолання хімічної агресії природного і антропогенного ґенезу [174, 175, 176]. Вона висвітлює важливий соціальний аспект проблеми, оскільки саме соціально-економічні труднощі і негаразди викликають психо-емоційний стрес у значної частині населення, що знижує рівень резистентності організму до різних за походженням виробничих та екологічних

небезпечних факторів.

Особливе значення соціальний аспект проблеми ртуті, ВМ в цілому, набуває в умовах заглиблення екологічної кризи у багатьох регіонах нашої планети, в тому числі і в Україні [5]. Хімічна безпека з екологічних позицій може розглядатися переважно як хронічна експозиція частіше за все саме малих доз та концентрацій ксенобіотиків [3]. В цьому контексті поняття «екологічний» слід розглядати у найбільш широкому плані, коли категорія «довкілля» мислиться не тільки як природне, а й виробниче, комунальне середовище, медична сфера тощо. Якщо йдеться про ртуть, то контингенти підвищеного ризику виникнення хронічних отруєнь та захворювань мають переважно виробничий чи побутовий контакт з цим ВМ саме у малих дозах і концентраціях [49, 177, 178]. Він у рівній мірі притаманний стоматологам і людям з ртутною амальгамою у пломбах зубів і контингентам населення, у яких в дієті традиційно фігурує риба. Саме перелічені форми контакту з цим ВМ об'єднуються за такими характеристиками, як експозиція багатьох людей одночасно, відсутність виражених клінічних проявів (специфічних нозологічних форм захворювань чи отруєнь), а також невизначеність термінів реалізації ризику для здоров'я [179].

Нейротоксичність для мозку дитини обумовлена метилртуттю. Хоча її вміст у м'язах риб в ряді випадків не перевищує 1 % від загальної кількості визначаємої ртуті [180], підвищений ризик для здоров'я дітей залишається актуальною проблемою і потребує перегляду існуючих нормативів [181], принаймні для країн з підвищеним вмістом риби в раціоні. Так само, хоча у зубних пломбах ртуть знаходиться у не розчинних формах [182], необхідні жорсткі обмеження щодо застосування амальгами у педіатричній стоматології [183].

Важкі метали можуть служити яскравим прикладом динамічного підходу до величини безпечних доз і концентрацій у контексті розвитку наших знань про токсичні властивості зазначеної групи ксенобіотиків. Оскільки у подавляючій більшості досліджень в основу гігієнічного нормування хімічних речовин покладено залежність «доза (концентрація) — ефект» чи «доза (концентрація) — відгук» [8], для розкриття поняття «мала доза»

чи «мала концентрація» доцільно прослідити історичні зміни у величинах безпечних рівнів важких металів для здоров'я людини за останні 50 років.

На основі аналізу експериментальних та клінічних матеріалів Oller A і Bates H. [184] прийшли до закономірного висновку, що поняття «мала доза» трансформується залежно від поступового розкриття механізмів токсичної дії ксенобіотику і накопичення даних щодо симптоматики отруєння.

У вітчизняній літературі це питання дискутувалося давно і неодноразово [38, 185, 186].

На межі століть з'явилися нові дані про токсичність ртуті, кадмію, олова та інших важких металів на рівнях, що значно нижчі за прийняті пороги хронічної дії [56, 57, 187]. Наприклад, Управлінням охорони довкілля США рекомендований рівень ртуті в крові не повинен перевищувати 5,8 мкг/л для вагітних жінок та для тих, хто планує завагітнити [188]. Ця цифра розрахована виходячи з потенційної небезпечності метилртуті для плода і вона гарантовано нижча за концентрацію, при якій можуть спостерігатися негативні наслідки для плода.

Проте актуальність проблеми важких металів не знижується і сьогодні. Питання про малі дози не ізольоване. Воно кореспондується з такими аспектами, як визначення залишків ВМ у довкіллі, воді, харчових продуктах та інших біологічних об'єктах; види, співвідношення форм ВМ та їх взаємний перехід. На частину питань ми спробуємо дати відповідь у нашій монографії.

1.4. Біологічне різноманіття активних форм ртуті та їх роль у токсичних ефектах малих доз ксенобіотику

Ртуть за своїми фізико-хімічними властивостями відрізняється від інших ВМ перш за все різноманітністю її хімічних форм (рис. 2). Особливості електронної будови атому Hg та її іонів обумовлюють зміну в широкому діапазоні реактогенності, що проявляється у великій кількості типів і класів сполук, що утворюються за участю ртуті, та, відповідно, кількісних та якісних відмінностей за біологічною активністю та токсичною дією

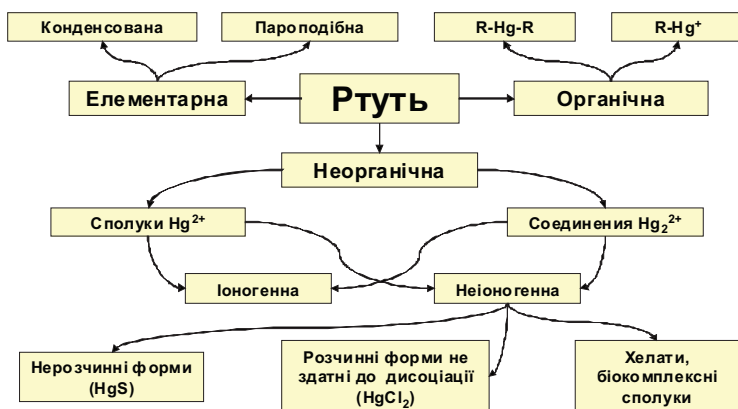


Рис. 2. Різноманіття хімічних форм ртуті

на біосистеми.

Хімічні властивості представлених на рис. 2 форм визначаються будовою молекул, ступенем окиснення і координацією центрального атому, типом внутрішньомолекулярного зв'язку тощо. Саме вони обумовлюють відміни у токсичності різних форм Hg.

Так, конденсована елементарна ртуть може практично не проявляти токсичності. Внаслідок вираженої хімічної інертності вона при пероральному надходженні в організм не окислюється і практично не встигає всмоктуватись за час природної елімінації. В той же час елементарна ртуть у пароподібному стані при інгаляційному надходженні у легені практично повністю переходить в кров і окислюється в ході біотрансформації [36]. Як було показано [22, 37, 49, 64], існують деякі кардинальні відмінності у токсикодинаміці сполук органічної і неорганічної ртуті, та ртуті у різних ступенях окиснення (Hg_2^{2+}) і (Hg^{2+}), симетричними та несиметричними органічними сполуками, іонної та неіонної Hg тощо.

Неорганічні катіони ртуті можуть піддаватися процесу біологічного метилювання, утворюючи органічні похідні. Внаслідок метилювання може істотно змінюватися абсорбція і розподіл

металу в організмі, його здатність зв'язуватися з біолігандами і, в кінцевому підсумку, токсичність. Так, і іон Hg^{2+} і метилртуть (CH_3Hg^+) взаємодіють з сульфгідрильними і дисульфідними групами білків. Однак, метилпохідні ртуті додатково здатні міцно зв'язуватися з азотом нуклеотидів в РНК і ДНК і, ймовірно, впливають на функції нуклеїнових кислот. Іони ртуті зв'язуються з нуклеотидами настільки міцно, що замість розкручування подвійної спіралі іони в стехіометричних кількостях містяться між ланцюгами, утворюючи дуже жорсткі комплекси Hg (II) -ДНК. Металеві поперечні містки є більш стабільними, ніж відповідні водневі зв'язки. Такі комплекси можна розглядати як подвійні спіралі з діаметром, збільшеним в порівнянні з діаметром незакомплексованої ДНК на діаметр іона металу.

Механізми, за допомогою яких метилртуть (MeHgCl) долає гематоенцефалічний бар'єр, вивчали на білих щурах [189]. Було показано, що одночасне внутрішньовенне введення L-цистеїну з MeHgCl підвищує захоплення останньої тканинами мозку. - Так як комплекс L-цистеїну з MeHgCl подібний L-метіоніну, який є субстратом для L-лейцин-специфічної системи транспорту амінокислот, цей транспортер може бути залучений в процес накопичення в мозку MeHgCl . Для перевірки цієї гіпотези автори застосували техніку прискореної каротидної інфузії у анестезованих щурів. Залежність накопичення ^{203}Hg в мозку після ін'єкції Me^{203}Hg -L-цістеїнового комплексу виявилася нелінійною (з характеристикою насичуваного транспорту з константою Міхаеліса 0,39 ммоль/л при максимальному обсязі 33 нмоль/(г·хв)). Повільне ненасичуване накопичення комплексу інгібувалося метіонином і амінокислотним аналогом 2-аміно-дицикл [2,2,1] гептан-2-карбоксильної кислотою (ВСН). Виявилось, що саме субстрат L-системи, а не б-метіламіноізомасляна кислота, є кращим для системи аланіна, а також виступає як інгібітор накопичення MeHgCl . Більш того, транспорт L-[^{14}C]-метіоніна інгібувався комплексом MeHgCl -L-цистеїн, але не інгібувався метилмеркурхлоридом. Істотне зростання накопичення в мозку ^{203}Hg відзначене при ін'єкції Me^{203}Hg -глутатіону. Цей процес інгібував L-метіонін і ВСН, але не інгібував D-метіонін. S-етілглутатіон також істотно знижував захоплення ^{203}Hg тканинами мозку після введення Me^{203}Hg -глутатіону, але не впливав

на накопичення $\text{Me}^{203}\text{Hg-L}$ -цистеїну.

Зовсім по іншому транспортуються в клітину і діють сполуки Hg^{2+} . Основною мішенню їх дії є нирки [190]. При дії великих концентрацій сулеми на щурів відбувається руйнування клітинної мембрани і провокується активація процесів вільнорадикального окислення макромолекул. Це в свою чергу запускає захисну антиоксидантну систему організму тварин, яка бере участь у знищенні активних форм кисню. Дія 0,1 % -ного розчину сулеми в дозі 5 мг/кг маси тіла тварини привела до зниження глутатіонпероксидазної активності, в порівнянні з контролем, не залежно від виду сольового навантаження. 3 % сольове навантаження призведе до незначних змін показників активності антиоксидантного ферменту глутатіонпероксидази в різних шарах нирок, в порівнянні з показниками контрольної групи. При 0,75 % навантаженні розчином NaCl відзначено зниження глутатіонпероксидазної активності у всіх відділах нирки у порівнянні з контролем [191].

Однак, роль оксидативного стресу в розвитку викликаного HgCl_2 нефротоксичності є непереконливою і суперечливою. Можливо, вона залежить від дози введеної сулеми. Авторами [192] показано, що клітини I.L.C-PK1 під впливом HgCl_2 генерують масивні кількості пероксиду водню, який практично повністю нейтралізується пируватом. HgCl_2 викликає дозозалежну цитотоксичність, яка повністю знімається пируватом і каталазою. Генерація клітками H_2O_2 росте, хоча б частково, за рахунок внеску МХ в цей процес у відповідь на введення HgCl_2 . Вона ж стимулює поглинання МХ родаміну 123 і стимулює перехід МХ в стан 4 по диханню. При експозиції 1 година HgCl_2 ослабляє життєздатність кліток, як показано по пригніченню функцій МХ. HgCl_2 ослабляє також функції інших клітинних органел, зокрема, лізосом, які підтримують протонний градієнт. Ці ефекти частково усуваються пируватом. Автори зіставили ці результати, одержані *in vitro* з даними *in vivo*, і показали, що HgCl_2 стимулює генерацію H_2O_2 . Функціональна значущість цих змін була показана на щурах, дефіцитних по селену і вітаміну Е. Саме ці речовини пригнічують дію гідропероксиду і знижують токсичність ртуті. Рівень креатину в сироватці крові цих щурів був істотно підвищений наступного дня після дії ртуті. Вивчено також ак-

тивність важливих пероксидазних ферментів і чутливих до окислювачів генів. Активність каталази не змінювалася, тоді як активність ГП була понижена, що могло бути причиною зростання ниркового H_2O_2 . Чутлива до окислювачів гемоксигеназа була істотно розрегульована в нирках у відповідь на введення HgCl_2 . Ртуть також індукувала гени — члени сімейства *bcl*, *bcl2* і *bclx*, які захищають клітини від апоптозу і окисдативного пошкодження. Інша модель викликаного оксидантами пошкодження нирок — гліцерінова модель показала, що під впливом введення гліцерину *bcl2* mRNA не індукувалася протягом 6 і 24 годин після його вживання. На закінчення визначалося, що авторам вдалося показати, що у відповідь на введення HgCl_2 експресуються чутливі до окислювальних процесів гени, у тому числі гемоксигеназа і члени сімейства *bcl*.

Вивчено ефекти органічних меркуратів (PCMBs, PCMB, mersalyl), алкіліруючого реагенту (NEM), дісульфідів (DTP, CPDS), а також дітіокарбамату дісульфіраму (DSF) на гепатоцити в культурі клітин [193]. Високий ступінь цитотоксичності зафіксовано у органічних меркуратів, помірний — у NEM та DTP, не встановлено — у DSF та CPDS. Органічні меркурати та NEM виявилися індукторами пригнічення глутатіону. Дісульфідні сполуки детоксифікувались шляхом зв'язування з МТ. Найбільш значущим ефектом було пригнічення ТСА-циклу за допомогою NEM, DTP і DSF. Гепатоцелюлярний метаболізм BSP затримувався всіма сполуками, що випробовувалися в роботі. Синтез альбуміну стимулювався піруватом і блокувався органічними меркуратами PCMB і PCMBs шляхом інгібування гепатоцелюлярного захвату амінокислот. Фази I і II біотрансформації інгібувались PCMB і PCMBs шляхом прямого поєднання з цит. P-450 цистеїнільними залишками, а також активними сайтами UDP-глюкуронідтрансфераз. DSF реагував шляхом зниження доступності кофактору NADPH. Ізольована ALDH (EC 1, 2, 1.3) подавлялася всіма сполуками, що вивчалися в експерименті. В клітинних системах органічні меркурати та DSF інгібували ALDH, суттєво зменшуючи катаболізм етанолу. Всі сполуки у малих дозах стимулювали анаболічну дію інсуліну, як це було показано у досліджах *in vitro* на тест-системах. Експозиція NEM, DTP, CPDS, DSF не призводила до морфологічних змін у культурі клітин.

Однак, дія PCMBS і PCMB виражалася в екстенсивному bleb-formation за рахунок блокування SH-груп на зовнішній мембрані клітин. Автори дійшли висновку, що в культурі гепатоцитів з печінки людини або щурів виявлено стійкість до алкілюючих агентів, а також дисульфідних SH-реагентів до відносно високих доз (1 mM). В той же час органічна ртуть виступає тригером у екстенсивному формуванні bleb, як результат блокування SH-груп. Тим самим було розлагоджено осмотичний баланс шляхом блокування носіїв Na^+/K^+ . Серед випробуваних агентів найбільш токсичними виявилися органічні сполуки ртуті.

Життєздатність та фагоцитарна активність ціломоцитів з гастроінтестинального тракту олігохети *Lumbricus terrestris* вивчалися шляхом проточної цитометрії після експозиції *in vitro* BM. Контрольні ціломоцити були інкубовані 18 годин при 15 °C, 5 % CO_2 , у Ca^{2+} -вміщуючому LBSS середовищі з добавкою 10^{-4} - 10^{-9} M HgCl_2 , MeHg, CdCl_2 , ZnCl_2 , PbCl_2 , або PbCH_3COOH (ацетату свинцю). Гетерогенність популяції ціломоцитів було продемонстровано за допомогою by forward scatter (FSC) analysis та цитометричного профілю, які показали, що є дві різні популяції of type I/small (60 %) and type-II/large (40 %) клітин. Експозиції Hg, Cd і Zn виявилися високотоксичними і впливали на обидві популяції клітин та фагоцитоз, тоді як до Pb ціломоцити були толерантними. Фракція великих ціломоцитів була особливо чутливою до Hg-індукованої цитотоксичності, яка в той же час не впливала на фагоцитарну активність клітин, що залишилися цілими. Експеримент дозволив одержати нові дані щодо токсикології вермікультури та імунотоксичності [194].

Кіновар — один з найбільш поширених в традиційній китайській медицині мінеральних ліків, показав себе ефективним при лікуванні ряду хвороб на протязі 2000 років. Кіновар не розчиняється у воді і вважається малотоксичною речовиною. Однак, в клініці дискутується безпечність та токсичність кіноварі. МТ містить у молекулі біля 30 % цистеїну і відіграє важливу детоксифікаційну роль проти важких металів. Автори використали МТ як біомаркер для оцінки акумуляції ртуті у щурів, що одержували з харчами кіновар перорально. Кіновар давали через зонд у різних дозах та з різною експозицією за часом. Вивчено розподілення в тканинах ртуті, цинку та міді, а також МТ у

тканинах печінки, нирок, міокарду, мозку, яєчок і в крові. Метали та МТ визначено за допомогою ІСР-MS методу, а також спеціальної техніки з сатурацією ртуті. Ртуть легко накопичувалася в тканинах після введення кіноварі, особливо в нирках. Наприклад, при дозі 5 г/кг на протязі 4 неділі, концентрації ртуті у нирках були у 13, 8,7, 21,6 і 26 разів більші за таких, що спостерігалися у печінці, яєчках, мозку і серці, відповідно, а при 2,5 г/кг на протязі 2 неділі, концентрації ртуті були у 21, 2,1, 3 і 21 разів більші за таких у печінці, яєчках, мозку і серці, відповідно. Крім того, ртуть у нирках і печінці у всіх груп тварин, що одержували кіновар, були суттєво вищими за контрольні ($p < 0,01$). Висока позитивна кореляція спостерігалася між концентраціями МТ і ртуті у печінці і нирках ($R^2 = 0,9299$, $p < 0,02$ для печінки; $R^2 = 0,9923$, $p < 0,0008$ для нирок). Досліди показали, що МТ може бути використаний як біомаркер для ртуті у тканинах тварин і людини [195].

Таким чином, ртуть залишається одним з глобальних забруднювачів довкілля, представляє високий ризик отруєнь і захворювань хімічної етіології серед населення. Наша монографія намагається підняти питання різноманіття біологічно- та гігієнічнозначущих форм ртуті, закономірностей їх токсикокінетики та токсикодинаміки, особливості потенційної небезпеки для організму людини малих доз та концентрацій, які все що залишаються розробленими недостатньо і потребують подальшого детального вивчення.

РОЗДІЛ 2. ЗАГАЛЬНІ ХІМІКО-БІОЛОГІЧНІ ВІДОМОСТІ ПРО РТУТЬ

Ртуть відноситься до числа елементів, постійно присутніх в навколишньому середовищі і живих організмах. Її вміст в організмі людини становить близько 13 мг [196, 197]. Ртуть є типичним важким металом (атомна вага 200,59).

Незважаючи на близькість електронної будови атома до цинку і кадмію (знаходження в тріаді Zn-Cd-Hg в Періодичній системі Д.І. Менделєєва), за своїми фізико-хімічними властивостями ртуть має ряд істотних відмінностей: в нормальних умовах знаходиться в рідкому стані, має дуже слабку спорідненість до кисню, не утворює гідроксидів. У сполуках ртуть проявляє ступінь окислення +2 і +1 (Hg (II) або Hg (I)). Володіючи високим потенціалом іонізації, високим позитивним окислювальним потенціалом, ртуть є відносно стійким в хімічному відношенні елементом. Це обумовлює її здатність відновлюватися до металу з різних сполук і пояснює часті випадки знаходження ртуті в природі в самородному стані.

На повітрі ртуть при кімнатній температурі не окислюється. У присутності кисню в воді ртуть окислюється до іонної форми Hg^{2+} (створюючи концентрації до 40 мкг/л). Розчинність її у воді залежить також від рН розчину. Мінімальна розчинність спостерігається при рН = 8,0. Зі збільшенням кислотності або лужності води вона збільшується.

У природних умовах ртуть зазвичай існує в трьох основних формах: Hg^0 (елементарна або металева ртуть), Hg^{2+} (іон ртуті), CH_3Hg^+ (іон метилртуті), а також у вигляді набагато менш поширеного іона Hg_2^{2+} .

Хімічні сполуки Hg (II) зустрічаються в природі значно частіше, ніж Hg (I). У водах між Hg^0 , Hg^{2+} і Hg_2^{2+} встановлюється рівновага, яка визначається окислювально-відновлювальним потенціалом розчину і концентрацією різних речовин, які формують комплекси з Hg. Іони Hg^{2+} утворюють стійкі комплекси з біологічно важливими молекулами. Саме висока хімічна спорідненість ртуті (II) і її метилованих сполук до біомолекул є істотний міри визначає токсикологічну небезпеку ртуті в умовах навколиш-

нього середовища [198, 199].

Ртуть та її сполуки, які потрапляють в навколишнє середовище з природних і техногенних джерел, піддаються різним перетворенням. Пари ртуті окислюються у воді в присутності кисню в неорганічну двовалентну ртуть (Hg^{2+}), чому значною мірою сприяють присутні у водному середовищі органічні речовини, яких особливо багато в зонах забруднення. У свою чергу, іонна ртуть, потрапляючи або утворюючись в воді, здатна формувати комплексні сполуки з органічною речовиною. Поряд з окисленням парів ртуті, утворення Hg^{2+} може відбуватися при руйнуванні ртутьорганічних сполук.

Неорганічна ртуть зазнає два важливих вида перетворень у навколишньому середовищі. Перший — це відновлення з утворенням парів ртуті. Цей процес, який є ключовим у глобальному круговороті ртуті, вивчений погано. Відомо, що деякі бактерії здатні здійснювати це перетворення. Другою важливою реакцією, якій піддається Hg в природі, є її перетворення в метил-і диметилпохідні і їх подальші взаємоперетворення один в одного. Ця реакція відіграє ключову роль в локальному оберті ртуті. Важливим є те, що метилування ртуті відбувається в самих різних умовах: у присутності і відсутності кисню, різними бактеріями, в різних водоймах, в ґрунтах і навіть в атмосферному повітрі. Особливо інтенсивно процеси метилування протікають у верхньому шарі багатих органічною речовиною донних відкладень водойм, в «підвішеній» в воді речовині, а також в слизу, що покриває рибу.

Метилування призводить до утворення монометил- і диметилртутних сполук. Монометилртуть ($\text{CH}_3\text{-Hg}^+$, зазвичай говорять і пишуть просто «метилртуть»), має високу спорідненість до біологічних молекул, надзвичайно активно накопичується живими організмами. Фактори біоконцентрування, тобто відношення вмісту метилртуті в тканинах риб до її концентрації в воді, можуть досягати 10000-100000. Диметилмеркурій ($\text{CH}_3)_2\text{Hg}$, відрізняючись високою розчинністю і здатністю до випаровування, випаровується з води в атмосферу, де може перетворюватися в монометилртуть, віддалятися з дощовими опадами та повертатися в водойми і в ґрунт, завершуючи таким чином ло-

кальний кругообіг ртуті.

Типові природні (фонові) концентрації парів ртуті в приземному шарі в атмосферному повітрі зазвичай складають 10-15 нг/м³ при коливаннях від 0,5-1 до 20-25 нг/м³. Мабуть, саме такі концентрації практично безпечні для живих організмів. У зонах забруднення концентрації зростають в десятки і сотні разів, а в виробничих або забруднених ртуттю приміщеннях можуть досягати екстремально високих значень (до 1-5 мг/м³).

Головною (найбільш поширеною) формою ртуті в атмосфері є пари металу (Hg⁰), менше значення мають іонна форма, органічні і неорганічні (хлориди, йодиди) сполуки. Вона також зв'язується з аерозолями. У зонах забруднення концентрації ртуті в дощовій воді досягають 0,3-0,5 мкг/л і навіть більше (при фонових значеннях зазвичай не більше 0,1 мкг/л). У містах спостерігається збільшення кількості ртуті, яка переноситься з аерозолями і атмосферним пилом. Фонові рівні ртуті в природних ґрунтах залежать від їх типу, але в більшості випадків знаходяться в межах 0,01-0,1 мг/кг. Нижні межі характерні для піщаних ґрунтів, верхні — для ґрунтів, багатих органічною речовиною. Концентрації, що перевищують ці величини, пов'язані з впливом забруднення. У зонах забруднення рівні ртуті, особливо у верхніх горизонтах ґрунтів, збільшуються в десятки-сотні разів, іноді навіть в тисячі разів. У ґрунтах ртуть активно акумулюється гумусом, глинистими частками, може мігрувати вниз по ґрунтовому профілю і надходити в ґрунтові води, поглинати рослинністю, в тому числі сільськогосподарською, а також виділятися у вигляді пари і в складі пилу в атмосферу. При сильному забрудненні ґрунтів концентрації ртуті в повітрі можуть досягати небезпечних для людини величин.

Типові фонові рівні валової ртуті (розчинені форми) в природних прісних водах складають 0,03-0,07 мкг/л; в донних відкладеннях річок і прісноводних озер — 0,05-0,1 мг/кг; в прісноводних рослинах — 0,04-0,06 мг/кг сухої маси. Зазвичай там, де немає вказівок на забруднення ртуттю, її рівні в питних водах рідко перевищують 0,1 мкг/л. Ртуть, перш за все метилртуть, відноситься до речовин, які накопичуються в харчовому ланцюгу, простим зразком якої може бути, наприклад, наступ-

ний ряд: личинка — піскар — окунь — щука — кішка. Це означає, що в кожному наступному організмі вміст метилртуті зазвичай багаторазово вище, ніж в попередньому. Харчові продукти, вирощені і отримані при дотриманні необхідних умов, зазвичай характеризуються допустимим вмістом ртуті.

Таблиця 2

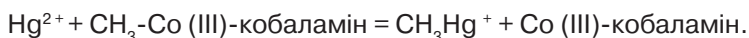
Гранично-допустимі концентрації ртуті в об'єктах навколишнього середовища

Средовище	Сполука	ГДК
Атмосферне повітря	Ртуть металева	0,0003 мг/м ³
Вода водойм (хоз.-побут.)	Ртуть	0,0005 мг/дм ³
Вода водойм (рибохоз.)	Ртуть	Відсутність (0,00001 мг/дм ³)
Грунт	Ртуть	2,1 мг/кг

Іон Hg утворює багато міцних комплексів. Для них характерні координаційні числа 2 і 4. Велику спорідненість Hg²⁺ має до лігандів, які містять сірку. Ртуть також легко утворює кластерний іон Hg₂²⁺ з ковалентним зв'язком метал-метал.

Ртуть не є біогенним елементом, але постійно виявляється в організмі. Вміст її в крові дорівнює 0,005-0,02 мг/л, в м'язах — 0,02-0,17 мг/кг, в печінці — 0,077-0,25 мг/кг. Невелике підвищення рівня ртуті викликає токсичний ефект.

В навколишньому середовищі постійно здійснюється кругообіг ртуті, що включає перетворення металевої ртуті, неорганічних сполук ртуті (I) і (II) і органічних сполук ртуті. Металева ртуть і її неорганічні сполуки в ґрунті, річкових і морських опадах під дією мікроорганізмів піддаються як неферментативному, так і ферментативному метилюванню. Біологічне метилювання здійснюється шляхом перенесення метильної групи від коферментної форми вітаміну B12:



Окислення металевої ртуті в Hg²⁺ може каталізувати каталаза мікроорганізмів. Вважають, що в організмі тварин каталаза відповідальна за швидке перетворення парів металевої ртуті в іони Hg²⁺ при вдиханні.

Мікроорганізми здатні здійснювати і зворотний процес: перетворення органічних сполук ртуті в металеву ртуть. Під дією специфічних ліаз відбувається деметилування метилртути (також розкладання інших алкіл- і арилртутних з'єднань). Іони Hg^{2+} відновлюються в металеву ртуть редуктазою, що містить ФАД. Зазначені ферменти заковані не в хромосомах бактерій, а в плазмідах. Бактерії, що містять плазмід з такими генами, стійкі до сполук ртуті.

Катіон метилртути, на відміну від диметилртути, розчинний у воді і поглинається одноклітинними організмами, включаючись в харчові ланцюги. Вживання в їжу риби з високим вмістом метилртути було причиною хвороби Мінімата в Японії. Диметилртуть, що представляє собою летючу рідину, що не змішується з водою, не вимикається з циклу, так як в атмосфері під дією високої температури або фотолиза розкладається до вільної ртуті. Ртутний біоцикл існує мільйони років, але зараз він різко посилюється через збільшення промислового забруднення навколишнього середовища.

Метилртуть CH_3Hg^+ і іон Hg^{2+} , як м'які катіони виявляють велику спорідненість до S-донорних груп білків (залишків цистеїну, метіоніну), що є основою їх біохімічної токсичності. Крім того, іон метилртути на відміну від Hg^{2+} здатний міцно зв'язуватися з азотом нуклеотидів в нуклеїнових кислотах. Ще однією важливою відмінністю іона метилртути від неорганічних сполук Hg^{2+} є його розчинність в ліпідах і, внаслідок цього, здатність проникати через біологічні мембрани. Метилртуть накопичується в мозку і є потенційним нейротоксином.

Вивчення впливу ртуті на ферментативні системи показало неспецифічне інгібування цілого ряду окислювальних і гідролітичних ферментів. Особливо чутливі до дії Hg^{2+} ферменти, що містять в області активного центру близько розташовані залишки цистеїну (ліпоаміддегідрогеназа, глутатіон- і тіоредоксінредуктази). Ртуть пригнічує активність цитохромоксидази, сукцинатдегідрогенази, порушує окисне фосфорилування. Показано, що токсична дія метилртути і неорганічних сполук ртуті запобігає або зменшується неорганічними сполуками селену. Останні, ймовірно, витісняють ртуть з комплексів з біомолеку-

лами, змінюють розподіл ртуті в організмі. Захисну дію надає також трипептид глутатіон, який утворює з іонами Hg^{2+} дуже стійкий хелатний комплекс.

Ртуть виявлено в ядрах клітин інтактних тварин, причому вміст її в еухроматиновій фракції хроматину на порядок перевищує вміст її в гетерохроматиновій фракції. Видалення білків з хроматину призводить до втрати специфічності зв'язування ртуті. Ртуть проявляє генотоксичну дію: індукує однокільові розриви в ДНК, пригнічує репарацію пошкоджень ДНК.

Однією з актуальних проблем, що стоять перед світовою наукою, є захист здоров'я людей від токсичної дії важких металів, зокрема ртуті. Фактом є те, що в силу комплексу своїх унікальних фізичних і хімічних властивостей ртуть служить обов'язковим учасником багатьох промислових процесів, компонентів великого числа приладів і пристроїв, в ряді випадків її застосування значно полегшує або здешевлює досягнення необхідних результатів. Тож не дивно, що область застосування ртуті відрізняється крайньою широтою і різноманітністю.

РОЗДІЛ 3. СУЧАСНИЙ СТАН ЗАБРУДНЕННЯ РТУТТЮ НА ПІВДНІ УКРАЇНИ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ГІГІЄНІЧНОГО МОНІТОРИНГУ У ДОВКІЛЛІ ТА БІООБ'ЄКТАХ

2.1. Вміст ртуті в об'єктах довкілля

Джерела викидів ртуті включають як природні процеси, що розгортаються в біосфері, так і антропогенні джерела. У 2008 році у звіті ЮНЕП була прийнята наступна класифікація (2008, Глобальна оцінка атмосферної ртуті: джерела, викиди та транспорт), яка розрізняла три джерела викидів:

1. Поточні викиди від природних джерел
2. Поточні викиди з антропогенних джерел
3. Повторні викиди від минулих родовищ природних та антропогенних джерел

Оцінка викидів ртуті становить серйозні методологічні проблеми. Оцінюючи їх, державні установи в основному зосереджуються на запасах своїх джерел, тоді як міжнародні організації застосовують різні моделі, використовуючи коефіцієнти викидів та статистичні дані щодо промислового виробництва та споживання матеріалів, що містять ртуть. Особливо важко відрізнити природні та антропогенні викиди від повторних викидів із земель та океанів [200, 201].

Значною мірою застосовуються різні моделі для оцінки рівня викидів ртуті в атмосферу, не дивно, що рівні викидів, визначені з їх використанням, істотно відрізняються. Травніков та ін. [202, 203] порівнювали глобальні рівні викидів з природних та антропогенних джерел, визначені за допомогою чотирьох моделей, які зараз застосовуються (табл. 3).

Хоча моделі, які, ймовірно, найчастіше використовуються в світі, тобто моделі CTM-Hg, GEOS-Chem та GRAHM, значно відрізняються щодо сумарного визначення глобальних рівнів викидів, коливаючись між 5700 та 9230 т/рік, але ці оцінки зберігають відносну пропорцію між природними та антропогенними викидами. Модель MSCE-HM показала значно менший рівень гло-

Таблиця 3

Глобальні викиди ртуті в атмосферу оцінені за допомогою різних моделей (т/рік) (адаптовано із [204])

Тип викидів	CTM-Hg	GEOS-Chem	GRAHM	MSCE-HM
Антропогенний	2200 (34 %)	3400 (37 %)	2200 (39 %)	2200 (55 %)
Природні та ремісійні	4340 (66 %)	5830 (63 %)	3500 (61 %)	1800 (45 %)
Усі	6540	9230	5700	4000

Примітки: CTM-Hg Global Chemical Transport Model for Mercury [205],
 GEOS-Chem Goddard Earth Observing System [206],
 GRAHM Global/Regional Atmospheric Heavy Metals [207],
 MSCE-HM Meteorological Synthesizing Centre-East [201]

бальних викидів, порівняно з іншими моделями, і була єдиною, яка дала більш високий рівень викидів антропогенного походження, ніж викиди від природних джерел та повторних викидів. Наведені дані вказують на те, наскільки недосконалі методи, що базуються на моделюванні, і наскільки ще є складними дослідження ртуті в навколишньому середовищі.

За різними оцінками, загальні щорічні викиди ртуті в атмосферу з усіх джерел перевищують 5000–7000 т [204; 205; 206]. Пропорції між рівнями природних та антропогенних викидів не визначаються точно. Залежно від авторів та року публікації це співвідношення змінюється у відносно широкому діапазоні від 0,8 до 1,8 [207; 208; 209, 210, 211, 212, 213]. Порівняно широкий діапазон викидів, представлений у різних дослідженнях, обумовлений нестабільністю сполук, дисперсією джерел, низькими концентраціями ртуті у повітрі, які значно нижчі, ніж інших основних забруднюючих речовин, та труднощами, пов'язаними з їх визначення [214; 215].

Викиди ртуті з природних джерел в атмосферне повітря є важливим елементом її глобальних потоків і найбільшим елементом глобального ртутного циклу. Багато дослідницьких команд докладають зусиль для оцінки цих викидів, використовуючи, крім прямих вимірювань, різні чисельні моделі. Загалом природні викиди можна розділити на первинні викиди, наприклад вулканічні викиди та вторинні викиди природного походження. Серед природних джерел та процесів, які сприяють потраплянню ртуті в атмосферу: вулканічна активність, ґрунти, поверхневі води, процеси, що розгортаються в земній корі та при пожежах [216].

У Світовому океані ртуть в основному зустрічається у формах Hg^0 , Hg^{2+} та у метильній формі (CH_3Hg^+ та $(\text{CH}_3)_2\text{Hg}$) [217]. Емісія ртуті з поверхневих вод [218, 219] в основному залежить від форм розчиненої ртуті, зокрема Hg^0 , інтенсивності сонячної радіації та температури води. Вони також різняться, залежно від часу доби, і вдень вони вищі, ніж у нічний час. Як правило, викиди від озер більш інтенсивні. Це викликано більш високою концентрацією розчинних форм органічного вуглецю в озерах [220]. Спираючись на свої дослідження в озерах канадської провінції Онтаріо, Lalonde та ін. [221] підрахував, що 40–54 % ртуті було викинуто протягом 24 годин після її осадження. Процес фоторедукції ртуті до виду Hg^0 насамперед передбачає сонячне випромінювання в УФ-діапазоні [222].

У снігу ртуть в основному зустрічається в окислених формах: Hg^{2+} , HgC_2O_4 , $\text{Hg}(\text{OH})_2$ та HgONCl , тоді як у ньому міститься менше 1 % елементарної ртуті [223]. Емісія ртуті з ґрунтів відбувається в основному у вигляді елементної ртуті [224, 225, 226]. На ці процеси впливають властивості ґрунтів: вміст ртуті, вміст органічних сполук, концентрації оксидантів, переважно озону, у повітрі, погодні умови: сонячна радіація, температура та вітри.

Найскладніше оцінити викиди ртуті з рослин, які в основному відбуваються у вигляді Hg^0 [227]. Максимальна емісія ртуті із тропічних лісів та саван (Мейсон 2009) [228]. Торф'яні болота характеризуються відносно високим вмістом ртуті, а отже, їх пожежі, зокрема, можуть спричинити більш високі викиди [229]. Це ще одна з причин високої небезпеки пожеж на торф'яниках. Рослинний покрив ґрунту, наприклад трава, може зменшити емісію з ґрунтів навіть до 26 % [230]. Nriagu та Becker [231] зібрали дані з 200 публікацій та 10 000 одиничних вимірювань викидів ртуті від 70 діючих вулканів і 45, де просходив тільки виброс газу, в період з 1980 по 2000 рік. Найвищі викиди надходили від вулканів: Багана на Бугенвіль Острів в архіпелазі Соломонових островів — 99,2 т, Кілауеа на Гавайях — 86,7 т і Рабаул на острові Нью-Британія в Папуа-Новій Гвінеї — 80,7 т. Schuster P.F. та ін. [232] визначив вміст ртуті в льоді в штаті Вайомінг (США). Вміст ртуті чітко корелювався із виверженнями великих вулканів.

Таким чином, можна узагальнити висновки щодо викидів ртуті з природних джерел [233, 234]: 60 % викидів ртуті з повер-

хневих вод надходять з Атлантичного, Індійського та Тихого океанів, найбільша кількість ртуті викидається з тропічних та субтропічних регіонів — 45 %, з помірних зон — 41 %, а найменші викиди — з полярних регіонів — 8 %. Викиди вулканів і геотермальних районів складають 2 %.

Виходячи з рівнів викидів, природні ділянки можна упорядкувати в такому порядку: пустелі > ліси > інші ділянки (тундра, савани, чапаррал) > сільськогосподарські угіддя.

Нам було цікаво з'ясувати, як йдуть справи з вмістом ртуті в довкіллі м. Одеса. В Одесі зараз практично не має підприємств, які б використовували або зберігали значні кількості ртуті або її сполук. Винятком є підприємство з утилізації ртутних відходів (ртутних ламп), яке знаходиться на межі міста, та сміттєзвалища, на які можуть потрапляти ртутьвміщуючі побутові відходи. Крім того, джерелом забруднення атмосферного повітря ртуттю є ТЕЦ, яка в останні роки працює виключно взимку.

Моніторинг ртуті у довкіллі і виробничому середовищі проведено з метою визначення порядку величин вмісту металу, що визначаються в ході аналізу проб повітря, води, ґрунту, а також біооб'єктів. Саме вони є вихідними параметрами подальших аналітичних та експериментальних досліджень, особливо в плані хімії та токсикології слідів, оскільки в літературі є досить аргументовані докази потенційної небезпечності саме малих доз і концентрацій Hg та її сполук [4, 8, 23, 37], а їх кількісне визначення визнається лімітуючим розділом сучасних токсикологічних досліджень [95].

Під час проведення досліджень вмісту ВМ в атмосферному повітрі м. Одеси було встановлено, що концентрації ртуті були нижчими за ГДК_{с.д.} майже у 8 разів (табл. 4). В окремих районах, зокрема, у рекреаційній зоні Великого Фонтану, концентрації Hg були у 60 разів нижчими за ГДК_{с.д.}.

Для виявлення динаміки вмісту Hg в атмосферному повітрі міста проведено повторні щоквартальні, протягом року, дослідження у точці з максимальним забрудненням — біля залізничного вокзалу. Графік, поданий на рис. 3, свідчить про те, що зафіксовані розбіжності вмісту ртуті у повітрі були практично несуттєві (не перевищували 35 % між *max* та *min* значеннями).

Таблиця 4

**Загальний вміст ртуті в атмосферному повітрі
у різних районах м. Одеси (n = 3-7)**

№ п/п	Місце відбору проб повітря	$M \pm m$, мкг/м ³	ГДК _{с.д.} , мкг/м ³
1.	вул. Маловського	0,0425 ± 0,0018	0,3
2.	16 станція Великого Фонтану	0,0052 ± 0,0020	
3.	вул. Чорноморського козацтва	0,0513 ± 0,0017	
4.	Район залізничного вокзалу	0,0574 ± 0,0014	
5.	вул. Щорса	0,0328 ± 0,0021	
6.	вул. Рішельєвська	0,0445 ± 0,0021	
	Середнє значення:	0,0389	

Не менший інтерес представляють результати встановлення рівнів забруднення ртуттю повітря робочої зони на обстежених підприємствах м. Одеси (табл. 5).

У перших двох випадках йшлося про можливу контамінацію ртуттю приміщень, в яких зберігалися люмінесцентні лампи. В точці 3 (термічне відділення цеху, біля електролізної ванни)

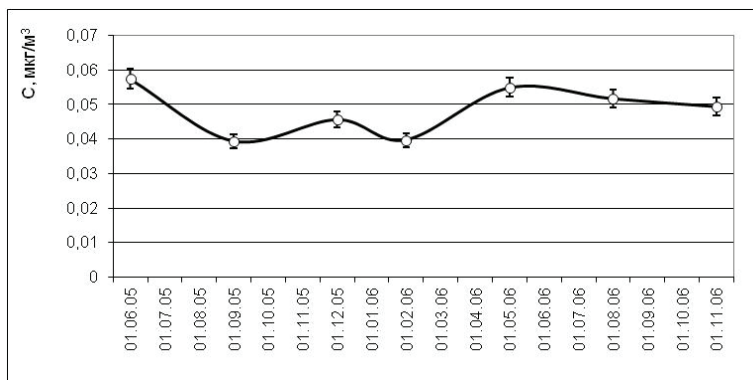


Рис. 3. Динаміка концентрацій ртуті в атмосферному повітрі (точка 4 – район залізничного вокзалу м. Одеси) протягом 2005-2006 рр.

проводили контроль умов праці при атестації робочих місць, а в точці 4 — контроль за умовами зберігання відпрацьованих люмінесцентних ламп.

Із даних, поданих у табл. 5, можна бачити, що на потенційно небезпечних об'єктах усіх чотирьох обстежених підприємств

Таблиця 5

Результати визначення забруднення Hg повітря робочої зони у потенційно небезпечних підрозділах на підприємствах та організаціях м. Одеси

№	Місце відбору проби	Концентрація, мг/м ³	ГДК _{р.з.} , мг/м ³
1	Приміщення Біотехнологічного інституту	0,331 ± 0,042	10,0
2	Управління Одеської залізниці	0,411 ± 0,025	
3	3-й цех заводу «Стальканат»	0,170 ± 0,011	
4	Товарний склад фірми «Люксим»	1,024 ± 0,061	

установлені рівні забруднення повітря робочої зони ртуттю були нижчі за ГДК_{р.з.}, але перевищували величину ГДК_{с.д.}. Тобто, навіть у ртутьнебезпечних виробництвах визначаємі рівні цього ВМ здебільше відносяться до малих доз та концентрацій.

Відомо, що важливим джерелом контамінації біосистем Hg є питна та природні води. Моніторинг ртуті у водопровідній воді проведено в ході експериментальних досліджень. Перед застосуванням води для питних цілей піддослідним тваринам проводили попередній аналіз вмісту в ній ртуті (табл. 6). Дані, представлені у таблиці, свідчать про те, що на протязі досить довгого часу (2004-2015 роки) вміст ртуті залишався в межах гранично допустимих рівнів.

Таблиця 6

Результати визначення загального вмісту ртуті у водопровідній воді м. Одеси

№ п/п	Знайдено ртуті, мг/л	Відносн. станд. відхилення ($P = 0,95, n = 3$)	ГДК ртуті в питній воді, мг/л [239]
1.	0,05	0,014	0,5
2.	0,04	0,022	
3.	0,03	0,028	
4.	0,02	0,037	
5.	0,04	0,018	
6.	0,03	0,030	
7.	0,02	0,039	
8.	0,02	0,041	
9.	0,03	0,028	

Примітка. n — кількість вимірювань.

Нами проведено також дослідження рівнів ртуті у морській воді. Зразки морської води відбирали в акваторії порту м. Чорноморська (Іллічівськ) (3 проби) і в м. Южному (2 проби). Результати досліджень наведені в табл. 7.

Як свідчать наведені у таблиці дані, величина розбіжності між окремими визначеннями незначна, а всі отримані величини забруднення нижчі за відповідну ГДК_{р.г.}. Тому рівень забруднення і можливого навантаження на населення з цих джерел можна вважати малим.

Таблиця 7

Результати визначення вмісту загальної ртуті в морській воді

Точка відбору	Знайдено ртуть, мкг/л	Відносн. станд. відхилення ($P = 0,95; n = 3$)	ГДК ртуті в морській воді, мкг/л [238]
Іллічівськ № 1	0,04	0,022	0,5
Іллічівськ № 2	0,04	0,021	
Іллічівськ № 3	0,03	0,034	
Южний № 1	0,03	0,029	
Южний № 2	0,04	0,018	

Одночасно з дослідженням морської води ми вивчали донні відкладення (прибережна зона м. Іллічівськ, 3 зразки) і зразки ґрунту з території морського порту (м. Южний, 6 зразків) (табл. 8).

Таблиця 8

Результати визначення вмісту загальної ртуті в ґрунті і донних відкладеннях

№ п/п	Знайдено ртуті, мг/кг	Відносн. станд. відхилення ($P = 0,95; n = 3$)	ГДК ртуті в ґрунті, мг/кг [238]
Д/в, Іллічівськ № 1	0,051	0,034	2,0
Д/в, Іллічівськ № 2	0,051	0,039	
Д/в, Іллічівськ № 3	0,059	0,039	
Ґрунт, Южний № 1	0,096	0,017	
Ґрунт, Южний № 2	0,217	0,011	
Ґрунт, Южний № 3	0,222	0,009	
Ґрунт, Южний № 4	0,180	0,012	
Ґрунт, Южний № 5	0,113	0,015	
Ґрунт, Южний № 6	0,183	0,009	

2.2. Рівні ртуті в харчових продуктах (за результатами санітарно-гігієнічної експертизи)

Ртуть, разом з свинцем та кадмієм, підлягає обов'язковому контролю в харчових продуктах. Допустимі рівні металів (МДР) відрізняються для різних продуктів харчування (табл. 9) в залежності від природного вмісту та середньої кількості вживання протягом доби.

Таблиця 9

Допустимі рівні вмісту свинцю, кадмію і ртуті в різних групах харчових продуктів [240 - 242]

Групи	Допустимі рівні металів (МДР), не більш, мкг/кг					
	Ртуть		Кадмій		Свинець	
	Мін.	Макс.	Мін.	Макс.	Мін.	Макс.
М'ясні продукти	30	200	50	100	300	500
Яйця	20		10		300	
Молочні продукти	5	20	20	200	50	100
Морепродукти	300	700	200	2000	1000	10000
Зерно, крупи, борошно і борошняні продукти	10	30	30	100	30	500
Цукор і цукерки, кондитерські вироби	10		50	100	1000	
Горіхи	50		100		500	1000
Чай, кава, шоколад, какао-порошок	20	100	50	1000	1000	10000
Фрукти, ягоди, овочі і картопля	20		30		400	500
Гриби	50		100		500	
Харчові жири рослинні і тваринні	30		50		100	
Різне (сіль, харчові добавки)	10		100		2000	
Напої алкогольні	5		30		300	
Напої безалкогольні	5		10	30	100	300
Сухофрукти	20		30		400	

Таблиця 10
Розподіл досліджених продуктів харчування по рівнях вмісту важких металів, %

Групи	Ртуть			Кадмій			Свинець		
	менше 0,1 МДР	> 0,1 - < 0,5 МДР	> 0,5 - < 1 МДР	Вище МДР	менше 0,1 МДР	> 0,1 - < 0,5 МДР	> 0,5 1 - < 1 МДР	менше 0,1 МДР	Вище МДР
М'ясо продукти	75,0	25,0	0,0	0,0	50,0	25,0	25,0	100,0	0,0
Яйця	100,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	100,0	0,0
Молочні продукти	16,67	83,33	0,0	0,0	16,67	86,67	16,67	100,0	0,0
Морепродукти	75,56	22,22	2,22	0,0	80,0	17,78	2,22	86,67	13,33
Зерно, крупи, борошно і борошняні продукти	56,82	27,27	11,36	4,55	52,27	34,09	13,64	72,73	15,91
Цукор і цукерки, кондитерські вироби	48,72	51,28	0,0	0,0	43,59	43,59	12,82	82,05	17,95
Горіхи	86,08	13,92	0,0	0,0	18,99	46,84	31,65	50,63	24,05
Чай, кава, шоколад, какао-порошок	34,38	60,42	5,21	0,0	25,0	67,71	7,29	100,0	0,0
Фрукти, ягоди, овочі і картопля	40,32	56,45	3,23	0,0	32,26	64,52	3,23	88,71	9,68
Гриби	22,22	66,67	11,11	0,0	11,11	55,56	33,33	55,56	44,44
Харчові жири рослинні і тваринні	87,32	12,68	0,0	0,0	97,18	2,82	0,0	92,96	7,04
Різне (сіле, харчові добавки)	25,0	37,50	31,25	6,25	12,50	43,75	43,75	93,75	6,25
Напої алкогольні	76,92	23,08	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	100,0	0,0
Напої безалкогольні	50,0	46,15	3,85	0,0	61,54	38,46	0,0	96,15	3,85
Сухофрукти	31,11	64,44	4,44	0,0	24,44	50,0	25,56	85,56	14,44

За останні 10 років нами проаналізовано більше 5000 зразків різних харчових продуктів, як індивідуальних (круп, м'ясо, цукор, рослинна олія, молоко, чай, кава, овочі та фрукти, вода) так і комбінованих (готові кулінарні страви, кондитерські вироби, солодощі тощо). Як видно з табл. 9-10, вміст важких металів в основному не перевищує МДР. Що стосується ртуті, переважна частина проаналізованих зразків містить Hg в межах, що не перевищують 0,5 МДР.

За даними проведених нами опитувань при виконанні наукових робіт, українці споживають мало продуктів з традиційно високими концентраціями ртуті (велика дика океанська хижа риба, дальньовосточні морські продукти). Тому при традиційному режимі харчування ртуть в продуктах не вносить суттєвого вкладу в експозицію населення ртуттю.

2.3. Моніторинг біосубстратів населення України

За останні 20 років нами проведено вивчення вмісту ртуті в біосубстратах мешканців України різного віку, статі, професії тощо. Більшість з обстежених була направлена лікарями з метою уточнення діагнозу та визначення причин поганого самопочуття (розлади сну, тривожність, слабкість тощо) та/або косметичних проблем (втрата волосся). Більшість проблем носила

Таблиця 11

Розподіл обстежених за віком

Вік, повних років	Кількість обстежених
0-6	50
7-18	51
19-45	272
46-60	113
Більше 60	26

хронічний характер, тому у найчастіше був досліджений вміст ртуті в волоссі. Нами проаналізовано 533 зразка (табл. 11).

Волосся накопичує ртуть із крові під час росту і показує усереднену хронічну експозицію протягом тривалого часу. Зазвичай для аналізу ми відбирали волосся, яке відростало за

Таблиця 12

Статистично оброблені результати вимірювань вмісту ртуті в біосередовищах

	Кров, мг/л	Сеча, мг/л	Волосся, мкг/г
Кількість вимірювань	142	233	533
Максимально припустимий рівень	< 0,025	< 0,010	< 0,7
10 %	0,00085	0,0005	0,0194
25 %	0,00133	0,001	0,0692
Медіана	0,00295	0,0021	0,1406
75 %	0,008825	0,0056	0,3324
90 %	0,021	0,0146	0,7267
Середнє значення	0,0083	0,0062	0,3214
Станд. відхилення	0,01294	0,0151	0,6232
Доверит. ступ.	0,00007	0,00006	0,0017
Мінімальне значення	0,00011	0,000018	0,000003
Максимальне значення	0,0782	0,1174	7,356
Кількість випадків перевищення МДУ (%)	9 (6,33 %)	28 (12,01 %)	56 (10,51 %)

останні півроку (прядь не більше 5-6 см від шкіри голови). Результати аналізів були статистично оброблені. Вміст ртуті в волоссі, крові та сечі наведений в наступній таблиці (табл. 12).

З даних табл. 12 можна побачити, що значення медіани та середнього значення значно відрізняються. Невелика кількість випадків отруєння сполуками ртуті, при яких вміст металу в біосубстраті суттєво підвищується, підвищує середнє значення

Таблиця 13

Гендерні відмінності вмісту ртуті в волоссі

	Вміст ртуті, мкг/г		
	Чоловіки	Жінки	Всього
Кількість вимірювань	210	323	533
Максимально припустимий рівень	< 0,7	< 0,7	< 0,7
10 %	0,0221	0,01346	0,0194
25 %	0,0682	0,06535	0,0692
Медіана	0,11	0,154	0,1406
75 %	0,2948	0,3565	0,3324
90 %	0,7242	0,72156	0,7267
Середнє значення	0,3288	0,3106	0,3214
Мінімальне значення	0,000003	0,0001	0,000003
Максимальне значення	6,9994	7,356	7,356
Кількість випадків перевищення МДУ (%)	23 (10,95 %)	33 (10,22 %)	56 (10,51 %)

ня. Таким чином, в популяції людей, які не зазнали «аварійної» підвищеної експозиції, концентрація ртуті в крові складає від 0,0001 до 0,008 мг/л, в волоссі від 0,005 до 0,35 мкг/г, в сечі від 0,0005 до 0,006 мг/л. Такі концентрації містяться в біосубстратах людей з нормальним харчуванням, які мешкають в великих мегаполісах (97 % обстежених — городські мешканці).

Не виявлено жодної кореляції вмісту ртуті з віком.

Відмінності вмісту ртуті в волоссях у жінок та чоловіків недостовірні (табл. 13).

Як можна побачити з рис. 4, перевищення вмісту ртуті вище МДУ спостерігалось у 10,51 %, від числа обстежених. У 6 з 533 осіб вміст ртуті в волоссі перевищував 2,5 мкг/г. Слід розуміти, що на обстеження були направлені особи з підозрою на

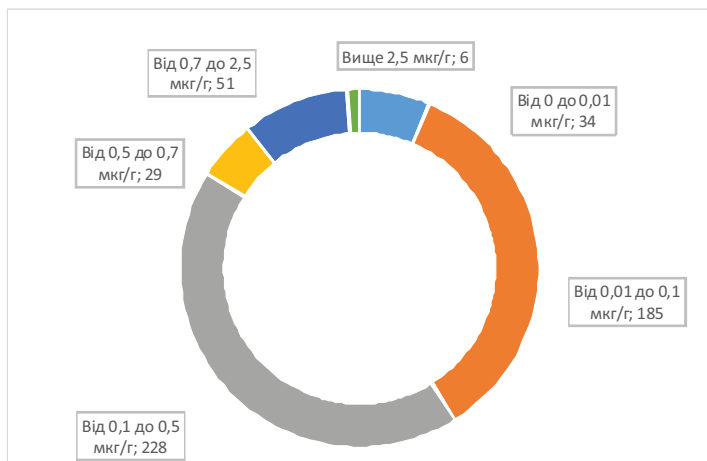


Рис. 4. Частотний розподіл вмісту ртуті в волоссі, $n = 533$

інтоксикацію ртуттю, тому ці значення не віддзеркалюють стан експозиції ртуттю населення України в цілому.

Наведений на рис. 5 розподіл сечі за вмістом ртуті показує, що у 87 % обстежених ртуть була нижче 10 мкг/л (МДР, визначений ВООЗ). 7 осіб (3 %), вміст ртуті в сечі перевищував токсикологічно-небезпечні рівні.

Як можна побачити з рис. 6, лише у 6 % обстежених кон-

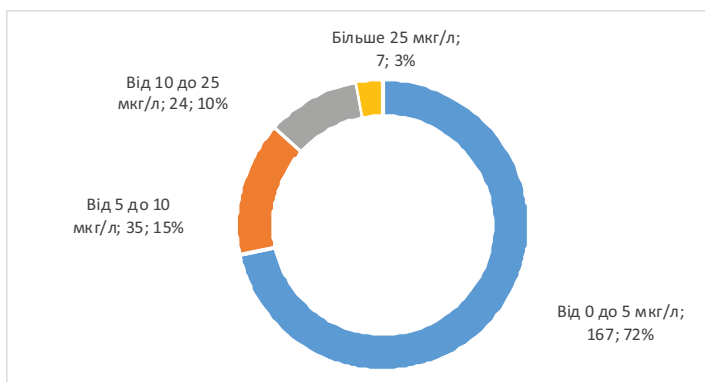


Рис. 5. Розподіл сечі за вмістом ртуті, $n = 233$, мкг/л

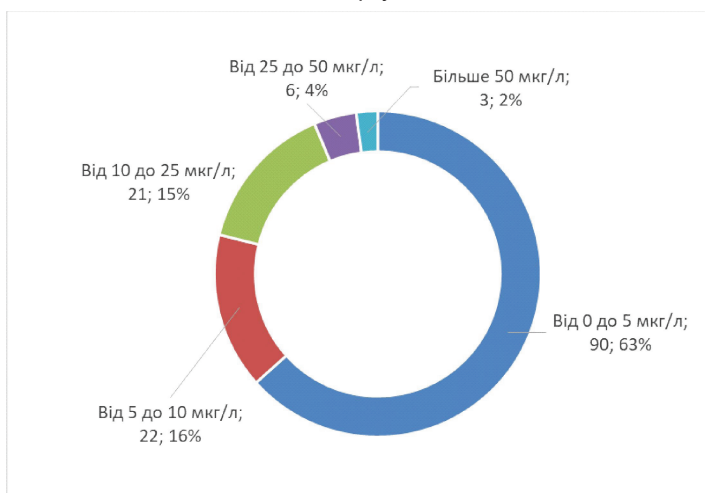


Рис. 6. Розподіл крові за вмістом ртуті, $n = 142$, мкг/л

центрація ртуті в сечі була вище 25 мкг/л.

Проаналізований нами матеріал свідчить про те, що випадки отруєння ртуттю все ще відбуваються в нашій країні. Кількість їх невелика, але при виявленні клінічної картини ртутного отруєння треба максимально швидко відібрати проби біо-субстратів для аналізу на вміст ртуті сучасними фізико-хімічними методами. Якщо виявлені рівні ртуті в біопробах вище за середньопопуляційні, необхідно знайти і ліквідувати джерело

експозиції, бо тривала низькодозова експозиція (наприклад, розбитий кілька років тому термометр) є не менш небезпечним, ніж «гостре» отруєння.

2.4. Моніторинг біосубстратів контингентів працюючих

Як видно з наведених вище даних, дія високих концентрацій ртуті на широкі верстви населення не відбувається. Хронічна дія порівняно невеликих концентрацій ртутної пари (нижчих за $ГДК_{p.з.}$ і незначно перевищуючих $ГДК_{p.з.}$) веде до розвитку мікромеркуріалізму — змінам в організмі, що відбуваються приховано, розвиваються поступово, маскуючись великою кількістю неспецифічних ознак. За результатами дослідження [37], перші прояви мікромеркуріалізму спостерігаються при середній концентрації ртуті в крові $0,089 \pm 0,003$ мкмоль/л (18 мкг/л) і в сечі $0,136 \pm 0,004$ мкмоль/л після одного року експозиції.

У науковій літературі [21, 235] є відомості про те, що експозиція організму тим або іншим елементом може спричинити підвищену екскрецію, депонування або, навпаки, мобілізацію із депо інших елементів, що може привести до зміни вмісту в тканинах і органах як есенціальних, так і токсичних металів.

В останні десятиріччя проведена серйозна робота по впровадженню нових виробничих технологій і обладнання, що зводить до мінімуму контакт працівників з важкими металами. У зв'язку з цим, навіть у осіб з професійно обумовленим контактом з важкими металами випадки гострого отруєння рідкісні і пов'язані в основному з аварійними ситуаціями. В той же час одним із проявів хронічної дії свинцю і ртуті на рівні $ГДК$ і нижче, так само, як і інших шкідливих виробничих факторів малої інтенсивності, є важкий перебіг необумовлених виробничою діяльністю захворювань, таких як пневмонія, хронічний бронхіт, артеріальна гіпертензія, виразкова хвороба, ішемічна хвороба серця і ін. Тривала хронічна інтоксикація малими концентраціями ВМ обумовлює виражене ослаблення захисних функцій організму, яке прямо залежить від інтенсивності і тривалості дії чинника.

За 2004-2006 роки в ході планових медичних оглядів пра-

цівників ОГАТС, обов'язкових для осіб, які контактують зі свинцем під час виробничої діяльності [39, 236, 237], нами було обстежено 407 осіб (із них осіб чоловічої статі 220, жіночої — 187), робота яких пов'язана з паянням свинцевими припоями, на вміст свинцю і ртуті в сечі. Відносно позначеної групи осіб свинець, який є складовою припоїв, виступає як основний токсикант; ртуть служить супутнім фактором малої інтенсивності (підприємство використовує люмінесцентні лампи). Обстежені особи не скаржилися на стан здоров'я. Нами проаналізовані залежності вмісту металів в сечі від статі, віку і професійного стажу працівників.

На основі моніторингу Hg ставилася задача виявити групи ризику по носійству ВМ в сечі для застосування профілактичних заходів по збереженню здоров'я працюючих, а також провести порівняльний аналіз одержаних даних для виявлення впливу свинцю (як основного токсиканта) на накопичення і виведення ртуті з організму.

Концентрація ртуті в сечі обстежених коливалася від 0,1 до 35,1 мкг/л у чоловіків і від 0,1 до 141,1 мкг/л у жінок. За результатами вимірювання вмісту Hg в сечі були виділені групи обстежених працівників (рис. 7).

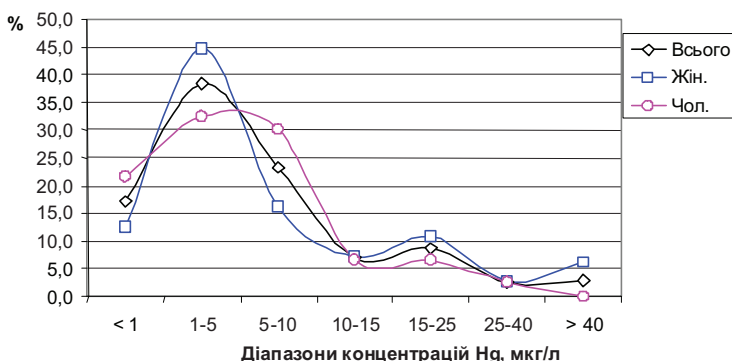


Рис.7. Розподіл частоти випадків визначення різних рівнів ртуті в сечі працівників АТС від величини цих рівнів (у тому числі статеві відмінності), % до загальної кількості випадків.

Таблиця 14

Залежність значень коефіцієнтів кореляції між вмістом свинцю і ртуті від граничних значень ($P = 0,95$)

Вміст Hg, більше, мкг/л	Вміст Pb, більше, мкг/л	Коефіцієнт кореляції
0	0	0,207
10	40	0,572
25	40	0,954

Виявлено, що концентрація ртуті в основному (у 78,9 % обстежених) не перевищувала значення 10,0 мкг/л, а більше 25 мкг/л вона була лише у 5,6 % обстежених.

При цьому слід зазначити, що виробничі приміщення були обладнані приливно-витяжною вентиляцією, і в період наших спостережень вміст ртуті в повітрі робочої зони не перевищував установлених гігієнічних нормативів (ГДКр.з ртуті — 0,01 мг/м³). Вміст свинцю і ртуті в сечі жінок в середньому перевищував такий у чоловіків.

У цілому виявилося, що кореляція між вмістом свинцю і ртуті в сечі слабка (коефіцієнт кореляції 0,207). Проте у осіб з підвищеним вмістом ВМ в сечі коефіцієнти кореляції значно вище і зростають з підвищенням концентрації металів (табл. 14).

З табл. 14 видно, що при рівнях вмісту Hg і Pb в сечі вище за існуючі рекомендуємі норми [70] кореляція між ними стає достовірною.

Вказаний факт, ймовірно, може бути пояснений, по-перше, впливом одного металу на накопичення і виведення іншого, яке виявляється після деякого порогового значення вмісту токсиканта. По-друге, у переважної частини обстежених рівень

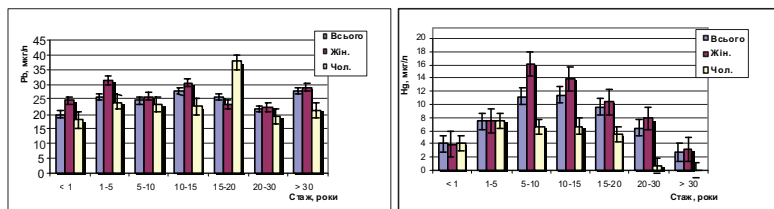


Рис. 8. Середнє значення вмісту свинцю і ртуті в сечі працівників залежно від стажу роботи

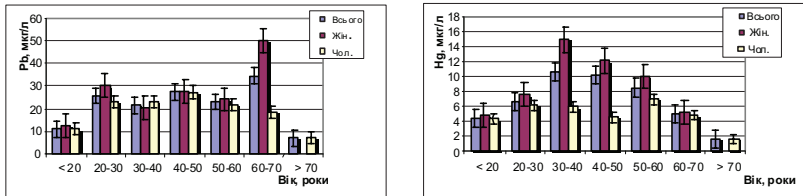


Рис. 9. Середнє значення вмісту свинцю і ртуті в сечі працівників залежно від віку

ртуті не перевищував 10 мкг/л і свинцю — 40 мкг/л. Такі рівні є нормальним фоном, тобто «шумом», при якому не спостерігається будь-яких кореляцій.

Представляло інтерес проаналізувати залежність рівнів важких металів в сечі від віку працівників і від їх професійного стажу (рис. 8 і 9).

Порівняння даних, наведених на рис. 8 і 9, дозволяє зробити висновок, що залежності середніх значень концентрації свинцю і ртуті в сечі від віку і стажу мають однаковий характер. Крім того, продемонстровано, що середні рівні ртуті мають більш виражену залежність від віку і стажу, ніж рівні свинцю. Це може свідчити про переважаючий вплив екологічного фактора на експонованість організму працівників ртуттю проти фактора виробничого.

У зв'язку з проведеним обстеженням можна підкреслити наступне:

1. Дія виробничих умов на здоров'я працівника носить комплексний характер. При цьому разом з провідними шкідливими факторами на організм впливають чинники малої інтенсивності, внесок яких не можна недооцінювати.
2. В осіб, що мають професійно обумовлений контакт зі свинцем, у 12,9 % випадків знайдено вміст цього ксенобіотику в сечі вище за 40 мкг/л, що необхідно враховувати при плануванні гігієнічних та профілактичних заходів.
3. Кореляція між рівнями Pb і Hg в осіб з підвищеним вмістом свинцю в сечі може свідчити про взаємний вплив цих токсикантів на процеси накопичення і виведення їх з організму.

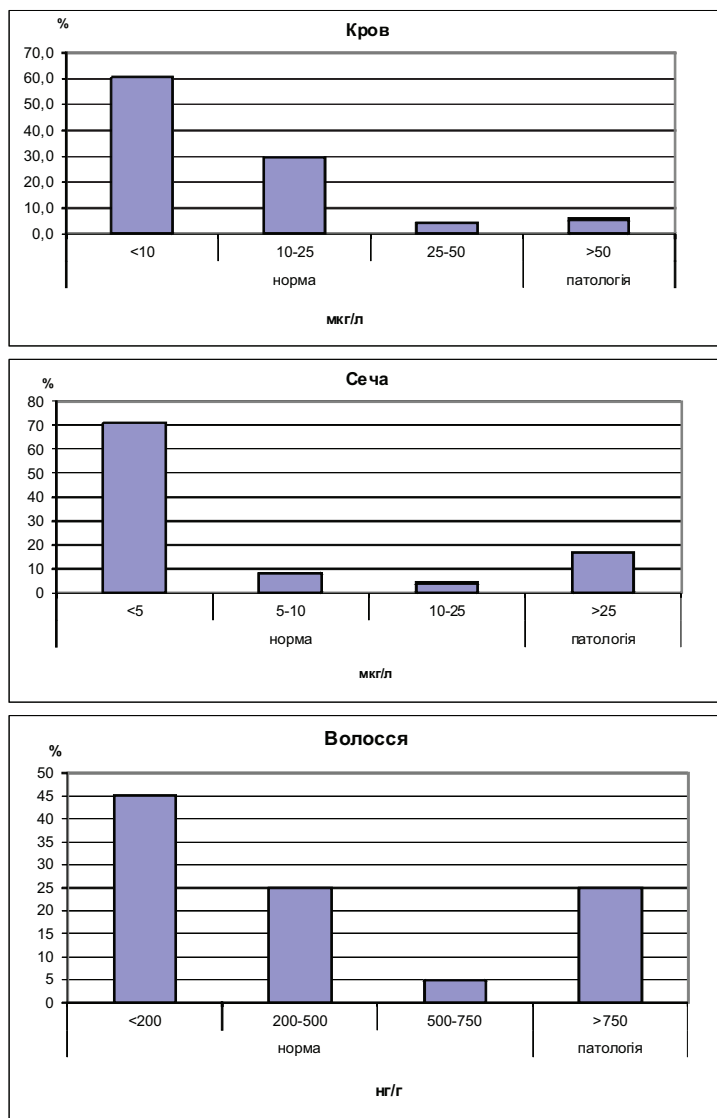


Рис. 10. Розподіл вмісту ртуті в біосубстратах обстежених пацієнтів.

- Експозиція робітників свинцем може у ряді випадків приводити до мобілізації депонованої ртуті, що може мати клініко-діагностичне значення.

Ці дані ще раз підтверджують тезу, що захищається нами, про те, що вміст ртуті в крові після експозиції знижується дуже швидко, і вже через декілька днів аналіз крові на вміст ртуті є неінформативним.

Досліди з експозицією малими дозами ртуті у експериментальних дослідженнях *in vivo* та *in vitro* в ряді позицій корелюють і доповнюються клінічними спостереженнями серед людських контингентів за умови виробничо зумовленого контакту зі ртуттю.

2.5. Ртутні лампи — один з основних антропогенних забруднювачів довкілля ртуттю. Моніторинг стану довкілля та повітря робочої зони на підприємстві з утилізації ртутних ламп.

Люмінесцентна (флуоресцентна) лампа, лампа денного світла — газорозрядне джерело світла, світловий потік якого визначається в основному світінням люмінофорів під впливом ультрафіолетового випромінювання електричного розряду в парах ртуті. Люмінесцентні лампи набрали популярності серед населення за рахунок їх кращої світлової віддачі (в 5 разів більше, люмінесцентна лампа у 23 Вт дає таку ж освітленість як 100 Вт лампа розжарювання) і більшого терміну служби (6000-20000 годин проти 1000 годин), в порівнянні з традиційними лампами з ниткою розжарювання. Це дозволяє за допомогою люмінесцентних ламп заощаджувати значні кошти, незважаючи на вищу початкову ціну ніж у традиційних ламп. У співвідношенні ціна-якість люмінісцентні лампи перемагають навіть світлодіодні за рахунок нижчої ціни.

Люмінесцентні лампи — найрозповсюдженіше й економічне джерело світла для створення розсіяного освітлення у приміщеннях нежитлових будинків: офісах, школах, навчальних і дослідницьких інститутах, лікарнях, магазинах, банках, підприємствах. З появою сучасних компактних люмінесцентних ламп, призначених для встановлення в звичайні патрони E27 або ж E14 замість ламп з ниткою розжарювання, вони стали завойовувати популярність і в побуті. Застосування електронних пускорегулювальних пристроїв (баластів) замість традиційних, електро-

магнітних, дозволяє ще більше поліпшити характеристики люмінесцентних ламп — позбутися від мерехтіння і гудіння, збільшити економічність, підвищити компактність та зручність.

Застосування люмінесцентних ламп особливо доцільне у випадках, коли висока освітленість потрібна в приміщенні тривалий час, оскільки вмикання для цих ламп є найнебезпечнішим режимом і постійні вмикання-вимикання сильно знижують термін їхньої служби. Найбільш розповсюдженим різновидом подібних джерел світла є ртутна люмінесцентна лампа низького тиску. Це скляна трубка (колба), яка заповнена парами ртуті, з нанесеним на внутрішню поверхню шаром люмінофора. Це ще в 1926 року запропонували Едмунд Джермер та його співробітники. Е. Джермер сьогодні визнаний як винахідник лампи денного світла. General Electric пізніше викупила патент Е. Джермера, і під керівництвом Джорджа Е. Інмана забезпечила лампам денного світла широке комерційне використання, починаючи з 1938 року.



Рис. 11. Зовнішній вигляд ртутних ламп (Автор: Christian Taube, CC BY-SA 2.0 de, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=102772>)

Крім загальнопоширених ламп для освітлення існують спеціальні люмінесцентні лампи, які за рахунок використання люмінофорів та спеціального скла відрізняються за спектральними характеристиками та призначенням. Колби спеціальних ламп виготовляються з увілового скла, що пропускає промені в ультрафіолетовому діапазоні хвиль [238]:

1. Лампи денного світла, що відповідають найвищим вимогам до перенесення кольорів природного кольору при денному освітленні 5400 К, служать для усунення ефекту колірної мімікрії. Вона незамінна у випадках, коли потрібна атмосфера живого денного світла, наприклад, в друкарнях, картинних галереях, музеях, стоматологічних кабінетах, і лабораторіях, при перегляді діапозитивів і в спеціалізованих магазинах текстильних товарів.
2. Лампи денного світла, які випромінюють спектр схожий з сонячним світлом. Дані лампи рекомендується для приміщень з недоліком денного світла, наприклад для офісів, банків і магазинів. Завдяки своїй високій температурі кольору (6500 К) вона ідеально підходить для порівняння фарб та медичної світлотерапії.
3. Лампи денного світла для рослин і акваріумів з посиленням випромінюванням в спектральному діапазоні синього і червоного світла, яке ідеально впливає на фотобіологічні процеси. Дані лампи з позначеннями випромінюють світло з мінімальним вмістом ультрафіолетової складової типу А (при абсолютній відсутності ультрафіолетових складників типу В і С). Зазвичай комбінуються з лампами денного світла (5400 К — 6700 К), для додання природності фонового освітлення.
4. Лампи для морських мешканців акваріумів з випромінюванням в діапазоні синього кольору і ультрафіолету. Служать для додання природного забарвлення коралів і мешканців коралових рифів. Також, дані лампи дозволяють деяким видам коралів флуоресцировать, що в свою чергу «оживляє» композицію. Зазвичай комбінуються з лампами денного світла (5400 К — 6700 К), для додання природності фонового освітлення.

5. Декоративні лампи червоного, жовтого, зеленого, синього і малинового кольорів. Кольорові люмінесцентні лампи особливо придатні для декоративного освітлення і створення спеціальних світлових ефектів. Колір лампи отримують застосуванням спеціального люмінофора або фарбуванням колби. Крім іншого, люмінесцентна лампа жовтого кольору не містить в своєму спектрі ультрафіолетову складову. Тому ця лампа рекомендована для стерильних виробництв, наприклад, для цехів з виготовлення мікросхем (в подібному виробництві використовують фоторезисти — речовини, що реагують з УФ), а також для загального освітлення без УФ-випромінювання.
6. Люмінесцентні лампи, призначені для освітлення приміщень, в яких утримуються птахи. Спектр цих ламп містить ближній ультрафіолет, що дозволяє створити більш комфортне для них освітлення, наблизивши його до природного, так як птахи, на відміну від людей, мають чотирьохкомпонентний зір.
7. Лампи, призначені для освітлення м'ясних прилавків в супермаркетах. Світло цих ламп має рожевий відтінок, в результаті такого освітлення, м'ясо набуває більш апетитний вигляд, що приваблює покупців [239].
8. Люмінесцентні лампи для соляріїв і косметичних салонів:
 - Лампи з практично чистим ультрафіолетовим випромінюванням типу А вище 350 нм. При опроміненні в цьому діапазоні для нормальної шкіри небезпеки отримання опіку практично не існує. При досить тривалому опроміненні внаслідок прямої пігментації шкіри ефект засмаги з'являється вже незабаром після першого сеансу опромінення.
 - Лампи з високою потужністю ультрафіолетового випромінювання типу А для прямої пігментації і з невеликою складовою ультрафіолетового випромінювання типу В для нового утворення пігменту. Завдяки мінімальному значенню ультрафіолетової складової типу В ризик отримання сонячного опіку мінімальний.
 - Лампи з дією, аналогічною дії сонячного світла завдяки значній складової УФ-випромінювання типу А і гармонійною

складовою біологічно ефективного випромінювання типу В. Після регулярного прийняття процедур опромінення в результаті тривалої пігментації шкіри утворюється свіжий і стійкий «відпускний» загар при високому ступені захисту шкіри від опромінення. Лампа дозволяє проводити опромінення з метою створення ефекту натурального загару в найкоротші терміни і тому рекомендується для професійного застосування.

9. Ультрафіолетові люмінесцентні лампи з колбами з «чорного» скла — незамінні джерела випромінювання для будь-яких видів досліджень із застосуванням люмінесцентного аналізу. Ці лампи відрізняються від стандартних люмінесцентних ламп тим, що їх колба виготовлена зі спеціального скла, яке практично непрозоре у видимій області і пропускає ближнє УФ-випромінювання, і покрите спеціальним люмінофором, що випромінює у вузькій спектральній області близько 370 нм. Такі лампи випромінюють практично тільки в довгохвильовому ультрафіолетовому діапазоні від 350 до 410 нм, яке майже невидимо оком і абсолютно нешкідливо. Практично все видиме випромінювання, а також більш короткохвильовий ультрафіолет, затримуються склом світлофільтру. Ці лампи мають спеціальне призначення і використовуються у матеріалознавстві, текстильній промисловості, харчовій промисловості (для виявлення фальсифікацій у продуктах харчування, місць гниття у фруктах (особливо в апельсинах), м'ясі, рибі тощо), сільському господарстві (наприклад, перевірка посівного матеріалу), мінералогії (перевірка дорогоцінних каменів), мистецтвознавстві, криміналістиці (виявлення фальшивок серед банків, чеків і документів, а також внесених до них змін, віддалених плям крові, підробок картин, виявлення невидимих секретних написів тощо), на пошті (раціональна обробка кореспонденції за допомогою автоматичних штемпельних машин для конвертів, перевірка достовірності поштових марок), створення світлових ефектів на сценах драматичних і музичних театрів, в кабаре, вар'єте, дискотеках, барах, кафе, для реклами та оформлення вітрин тощо.
10. Опромінювачі для стерилізації та озонування (довжина хвилі

253,7 нм). Дані опромінювачі мають завдяки своєму короткохвильовому УФ-випромінюванню типу С бактерицидну дію і тому застосовуються для стерилізації. Раціональне застосування цих опромінювачів гарантується тільки в спеціальних, призначених для них установках. Області застосування: стерилізація води (в акваріумах, питної води, води для плавальних басейнів, стічних вод), стерилізація і дезодорування повітря в кондиціонерах, лікарнях, складських приміщеннях, стерилізація поверхонь у фармацевтичній та пакувальній промисловостях, стирання інформації з мікроелектронних блоків пам'яті (EPROM)

11. Лампи зі спеціальними колірними характеристиками для полімеризації пластмас, клеїв, лаків, фарб на глибину не більше 1 мм; лікування гіпербілірубінемії, лікування псоріазу; залучення комах в інсектоловушки.

Головним недоліком всіх ртутних ламп є те, що після закінчення терміну використання вони перетворюються у небезпечні відходи. Усі люмінесцентні лампи містять ртуть (у дозах від 2,3 до 70 мг), яка є отруйною речовиною і відноситься до І класу небезпеки для навколишнього середовища. З цієї причини, вся продукція такого типу віднесена до небезпечних відходів згідно з Постановою КМУ від 13.07.2000 № 1120 «Про затвердження Положення по контролю за перевезеннями небезпечних відходів та їх утилізації і Жовтого та Зеленого переліків відходів».

Різні країни по-різному вирішують проблему збору та утилізації люмінесцентних ламп.

Так у Німеччині працюють 3100 пунктів збору ртутьмісних ламп (1715 в сфері комунального господарства і 1390 в торгових точках), а також 400 великих пунктів, які обслуговують промислові і громадські будівлі. Адресу найближчого пункту прийому можна дізнатися на спеціалізованому сайті. Прийом ламп проводять в необмеженій кількості і безкоштовно. Однак за свідченням осіб, які проживають в Німеччині, кількість пунктів прийому недостатня, і вони розташовані поза межами доступності. За даними Німецького інституту урбаністики в Німеччині правильно утилізується менш 40 % всіх газорозрядних ламп.

У Болгарії за збір та утилізацію ртутних ламп відповідальні імпортери і виробники. Для населення утилізація безкоштовна.

У Бельгії спеціалізована компанія Resupel заснована в 2001 році виробниками та дистриб'юторами ламп. Споживач при покупці лампи платить внесок і після закінчення служби лампи здає її в муніципальний накопичувальний пункт при своєму муніципалітеті.

У Румунії збором і утилізацією ламп займається асоціація Recolamp, заснована компаніями Philips, Osram, Narva і General Electric. Плата за утилізацію стягується з споживача при покупці лампи.

У Франції збір відпрацьованих люмінесцентних ламп здійснюється збирачами відходів (55 % всіх зібраних ламп), дистриб'юторами ламп (23 %), монтажними організаціями (15 %), а також муніципалітетами і покупцями (7 % всього збору). Діяльність пунктів прийому контролюється безпосередньо державою.

У Чехії збором освітлювального обладнання займається спеціалізована громадська організація Ekolamp, створена в 2002 році. По всій країні налічується близько 1300 пунктів прийому. Також можна здати перегорілу лампу в магазині при покупці нової.

У США на збір і утилізацію ламп стягується еко-податок (кілька центів за лампу). Мережі пунктів прийому організовані в кожному штаті по-різному — прийом в магазинах або програми збору, спонсоровані державою або комунальними службами. Вельми успішною виявилася програма “EasyPack” — продаж коробок, пристосованих для зберігання ламп різних типів. Вартість транспортування та утилізації включена в ціну коробки.

В Росії згідно з чинним законодавством відходи є власністю того, хто їх виробляє, тому люди і організації зобов'язані самі оплачувати утилізацію люмінесцентних ламп. Майже у всіх регіонах пунктів прийому відпрацьованих ламп надзвичайно мало (на весь Уральський Федеральний округ — 11), і тільки в Москві і МО їх вистачає (приблизно 1200 пунктів). Така розви-

нена мережа є результатом адресного розпорядження московського уряду, випущеного в 2010 році.

Таким чином, системи утилізації відпрацьованих ламп в різних країнах в Євросоюзі, США та світі значно відрізняються і залежать від ставлення до них суспільства, місця розташування і фінансових можливостей.

Проблема утилізації ртутних ламп в Україні є актуальною, особливо по відношенню до населення, яке не має можливості безоплатно здати свою лампу на переробку. Багато років йдеться про те, що вартість утилізації повинна бути закладена в вартість товару та надходити державі у вигляді екологічного налогу від підприємств, які виробляють або імпортують небезпечну продукцію. Крім того, лампи містять і цінні метали. З наведеної табл. 15 можна побачити, що вміст ртуті в замешності від моделі складає від 0,01 до 0,03 % від загальної маси відходів.

Таблиця 15

Склад відходів відпрацьованих ртутних ламп (найменування, % вміст) [248]

Матеріал	Назва лампи та вміст матеріалу (%)					
	ДРЛ 125	ДРЛ 250	ДРЛ 700	ДРЛ 1000	ЛБ 20-2	Лампи трубчасті*
Скло колби	74,20	72,56	71,43	71,42	91,40	87
Скло пальника	6,54	8,26	12,66	14,08	-	-
Фарфор	5,10	0,45	4,91	3,93	-	-
Слюда	-	0,77	0,50	0,50	-	-
Мастика	2,42	1,82	1,01	1,04	3,0	-
Залізо	0,24	0,3	0,25	0,19	0,07	-
Нікель	5,25	4,14	3,35	2,84	-	-
Мідь	0,17	0,8	0,41	0,19	0,30	-
Латунь	4,125	8,08	4,58	3,95	0,68	-
Свинець	0,94	0,65	0,25	0,22	0,29	2,55
Алюміній	-	-	-	-	2,90	5
Ртуть	0,01	0,01	0,03	0,03	0,06	0,150
Вольфрам	0,59	2,165	0,34	1,40	0,02	-
Гетінакс	-	-	-	-	0,31	-

* Примітка: За даними ГОСТ6825-74, ГОСТ-1639-93

Подібно до утилізації батарейок, для утилізації лампочок в Україні немає достатньої інфраструктури, відсутні державні пункти збору небезпечних відходів у населення. Але саме в Одесі існує підприємство, яке забезпечує утилізацію відпрацьованих ртутних ламп. НПК «УкрЕкоПром» надає послуги з організації утилізації люмінесцентних ламп, тим самим забезпечуючи спокій колишнім власникам лампочок і населенню в правовому полі і щодо санітарно-епідеміологічної ситуації.

Насьогодні існує декілька підходів щодо утилізації ртутних ламп. Більшість з них переводять пари ртуті в нерозчинні сполуки з сіркою, тобто повертають ртуть в ту форму, як вона зустрічається в корисних копалинах.

В перших установках утилізація полягала в тонкому подрібненні та багаторазовому перетиранні осколків люмінесцент-



Рис. 12. Установа для знешкодження та утилізації ртутьвмісних ламп «Экотром-2». Саме така установа плідно працює в Одесі.



Рис. 13. Установа поділу компонентів, знешкодження та утилізації ртутьвмісних ламп і відходів «Экотром-2У» та мобільна установа мокрого дроблення і утилізації ламп «Экотром-2ДУ».

ної лампи сталевими валками в герметичній дробарці в присутності надлишку тонкодисперсної сірки при підвищеній температурі. В результаті процесу виходила тонкоподрібнена суміш склобою, люмінофора, сірки і сульфіді ртуті. Одержуваний відхід не містив вільної ртуті, відносився до 4 класу небезпеки і бути допущений до заховання на полігоні твердих побутових відходів.

Принцип дії так званої «холодної і сухої» вібропневматичної установки «Экотром-2» заснований на поділі ртутних ламп на головні складові: скло, металеві цоколі і ртутьвмісний люмінофор. Очищені від ртуті скlobий і металеві цоколі (алюмінієві і сталеві) використовуються як вторинна сировина. Люмінофор також є сировиною для отримання ртуті на спеціалізованих підприємствах (рис. 12 і 13).

Установка проводить нейтралізацію ртуті за рахунок переведення в сульфідну форму (HgS). Розробники гарантують вміст ртуті в повітрі при роботі установки не більше $0,0003 \text{ мг/м}^3$ за рахунок міцного зв'язування ртуті з полісульфідом кальцію та наявності додаткових вугільних фільтрів. В цій установці рециклінг ртуті непередбачений.

Установка «УРЛ-2М» (рис. 14) призначена для термічної демеркурізації люмінесцентних ламп всіх типів, а також пальників ртутних ламп високого тиску типу ДРЛ і енергозберігаючих ламп (ЕСЛ). Принцип дії установки «УРЛ-2М» заснований на сильній залежності тиску насиченої пари ртуті від температури.

Оброблювані лампи руйнуються в камері установки, нагріваються до температури швидкого випаровування ртуті, а пари ртуті відкачуються вакуумною системою установки через низькотемпературну пастку, на поверхні якої відбувається конденсація ртуті, що стікає в збірник у вигляді рідкого металу після розморожування пастки. Таким чином, в процесі демеркурізації ртуть термічно возгоняється і під вакуумом видаляється з поверхні скляного лому. Демеркурізоване скло може бути використано в дорожньому будівництві або перероблено. Ртуть конденсується в камері, яка охолоджується за допомогою зрідженого азоту. Це дозволяє мінімізувати втрати ртуті на доставити її на вторинну переробку (рециклінг). Залишковий вміст ртуті в газах — не більше $0,0003 \text{ мг/м}^3$, в склобої — не більше $2,1 \text{ мг/кг}$ (це ГДК для ґрунту).



Рис. 14. Сучасний демеркурізатор: вакуумна термодинамічна установка демеркурізації УРЛ-2м. Продуктивність — 200 ламп за годину.

В основі роботи лежить виявлений взаємозв'язок температури (до 450°C) і тиску пари ртуті. Установка демеркурізації нагріває зруйновані лампи до певного рівня, завдяки чому ртуть починає випаровуватися і викачуватися вакуумною системою. Конденсат, зібраний у такий спосіб на поверхні низькотемпературної пастки, стікає в спеціально призначену для цього ємність.

Демеркурізований бій висипають, нахиливши камеру обладнання. Виділену за допомогою УРЛ-2м металеву ртуть можна повторно використовувати у виробництві. Устаткування для утилізації відходів УРЛ-2м ефективно видаляє ртуть не тільки з люмінесцентних ламп, а й з відпрацьованих ртутних приладів, забруднених будматеріалів, металобрухту, ґрунту, сорбентів, металевих амальгам. Також установка УРЛ-2м може успішно використовуватися як вдосконалена ретортна піч для отримання золота з амальгами.

Демеркурізаційні установки доступні в двох варіантах: стаціонарному та мобільному. Останні особливо затребувані в установах, які в силу різних причин не можуть доставити відхо-

ди до віддалених цехів з переробки. Часто цьому перешкоджають далекі відстані, великі обсяги, ризик зараження при перевезенні. Мобільний цех монтується на вантажний транспорт і дозволяє утилізувати РСО безпечним для людей і навколишнього середовища способом. Така установка приводиться в дію на відкритому повітрі на віддаленні від населених пунктів.

До основних недоліків обладнання слід віднести циклічність технологічного процесу демеркуризації, обумовлену необхідністю періодичного перезавантаження робочої камери установки лампами і пов'язану з цим порівняно невисоку продуктивність. Необхідність перезавантаження камери установки є основним джерелом залпових викидів ртутної пари в атмосферу технологічного приміщення, незважаючи на їх допу-



Рис. 15. Компактний утилізатор енергозберігаючих та люмінесцентних ламп "Fluorescent Lamp Crushing System" ("Bulb Eater") корпорації Air Cycle Corp.

стимий рівень.

Стаціонарний монтаж мобільних установок не припустимий. Саме такою установкою є американська установка Bulb Eater (рис. 15)

Установка Bulb Eater розтрощує старі люмінесцентні лампи за допомогою металевого ланцюга, і згідно з рекламою виробника, захоплює 99,99 % випущених парів. В приладі присутня багатоступенева фільтрація, після якої в повітря не повинна потрапляти ртуть. Операційний блок BE3L кріпиться на пластикову бочку, яка герметично закривається після заповнення і може бути транспортована за потребою або захоронена. Знімні вхідні трубки можуть працювати з лінійними лампами T5 / T8 / T12, лампами U-форми або CFL (одна лінійна трубка в комплекті; інші вхідні трубки продаються окремо). Роботу прилада забезпечує одна людина, що зменшує витрати на оплату праці.

Таку установку планували використовувати в Одесі і ми досліджували її безпечність. Власники розташували цю установку стаціонарно на непрацюючому заводі в середині житлового масиву. При короткотривалій роботі установки (10 ламп) ГДКр.з. по ртуті було перевищено в 5 разів. Ми не видали дозвіл на використання, тому що установка не забезпечує належний рівень безпеки для персоналу та мешканців окресних будинків. Як в подальшому склалась доля цього обладнання, нам не відомо.

Крім небезпеки для працюючих і населення, ця установка є хорошим прикладом проблем, породжених половинчастістю методу вібропневматичного поділу, адже кінцевий продукт — подрібнені люмінесцентні лампи — як і раніше токсичний. Такі подрібнені лампи займають менше місця, але при їх зберіганні все одно важко забезпечити необхідні безпечні умови. Вібропневматичні установки повинні супроводжуватися більш досконалим установкам утилізації ртутьвміщуючих відходів, а інакше кожна така установка, споживаючи гору відходів, лише породжує поряд з собою нову гору, і є таким чином тільки проміжною ланкою в процесі забруднення середовища. Заради справедливості слід уточнити, що модернізована установка включає в себе діагностичний контролер з РК-монітором, додаткові ета-

пи фільтрації, усунення випадкових з'єднань, швидші зміни фільтрів і барабанів та онлайн-сертифіковану навчальну програму. Ці оновлення безпосередньо стосуються питань та проблем, які були визначені при використанні перших моделей.

Нам не довелося спостерігати роботу оновленої установки, але нам здається, що принципово застосування малогабаритних подрібнюючих пристроїв типу Bulb Eater також слід визнати неприпустимим. Цей пристрій є виробом у край небезпечним з точки зору можливого впливу на навколишнє середовище і здоров'я людини. Воно вимагає професійної кваліфікації та наявності спеціальної ліцензії для експлуатуючої організації. Поширення малогабаритних подрібнювачів призведе до значного розширення кола ліцензованих організацій і, як наслідок, до ослаблення контролю за ними. Крім того, подрібнений незнешкодженими скlobій вимагає для зберігання і транспортування спеціальної тари (герметичні пластикові або пофарбовані сталеві бочки), і навіть в цій тарі становить значну небезпеку з точки зору емісії парів ртуті. Далі, бочки зі скlobоем повинні направлятися для подальшого знешкодження в демеркуризаційні центр. Хоча центри і повідомляють в своїх «прайсах» про готовність приймати для знешкодження такі відходи, тим не менш, чинне демеркуризаційні обладнання мало пристосоване для знешкодження великої кількості ртутного скlobоем. Навіть проста операція по завантаженню скlobоем з бочки в піч неминуче буде супроводжуватися сильним виділенням пилу і викидами ртуті в атмосферу, і в будь-якому випадку - підвищення навантаження на фільтруючі системи.

Слід зазначити, що і в США, де і було створено пристрій Bulb Eater, досить насторожено ставляться до його поширення. Для транспортування відпрацьованих люмінесцентних ламп на переробне підприємство в США використовується в основному картонна тара, що є цілком безпечним. Як наголошується в оглядах Агентства з охорони навколишнього середовища США, для транспортування розгерметизованих ртутьвмісних приладів необхідна спеціальна герметична тара, при цьому небезпека викидів ртуті при зберіганні і транспортуванні все одно зростає. У половині штатів США застосування пристроїв типу Bulb Eater заборонено, в інших штатах персонал повинен проходити

спеціальну підготовку і працювати під контролем природоохоронних органів.

На жаль, Україна не виробляє власних установок з переробки ртутьвміщуючих відходів. Саме тому мають місце стихійні звалища неперероблених відпрацьованих ламп. На рис. 16 приведені фотографії такого звалища в Одеській області поблизу міста.



Рис. 16. Фото стихійного звалища в Одеській області.

Важливою, а може найважливішою, ланкою в процесі утилізації ламп є самі споживачі. Від їх знань і активності залежить успіх всіх заходів щодо створення системи утилізації ртутних ламп. Наші співвітчизники повинні знати, як поводитися з сучасними ртутними лампами, куди їх нести після закінчення терміну служби і що робити в разі механічного пошкодження колби. Необхідно інформувати населення через телебачення, радіо, інтернет і вуличну рекламу. На упаковку ламп слід наносити повну інформацію щодо її використання та утилізації — пам'ятку для покупця — з інформацією про місця, куди можна здати лампи, а також про правила поведінки в разі, якщо лампа розбилася. Таким чином, налагодження утилізації відпрацьованих люмінесцентних ламп в Україні є першочерговою задачею боротьби з антропогенним забрудненням довкілля ртуттю.

РОЗДІЛ 4. ВДОСКОНАЛЕННЯ АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДІВ ВИЗНАЧЕННЯ РТУТІ

4.1. Форми ртуті в об'єктах дослідження та сучасні підходи щодо їх кількісного визначення.

Методичний арсенал аналітичної хімії, якісний і кількісний хімічний аналіз, які значною мірою визначають можливості сучасної токсикології та гігієни, стали невід'ємною і надзвичайно важливою частиною токсикологічних досліджень. В свою чергу токсикологія пред'являє хімічному аналізу ряд специфічних вимог, серед яких доступність методичного і матеріально-технічного забезпечення, експресність, що дозволяє проводити кількісні вимірювання в масовому масштабі, порівняльна простота методик тощо. З цієї точки зору взаємодія між аналітичною хімією і токсикологією має великі резерви.

Швидкий розвиток інструментальних фізико-хімічних методів визначення ряду елементів дозволив вирішувати аналітичні задачі високої складності і прецизійності. Однак, новітні аналітичні методи (такі, як нейтронно-активаційний аналіз, високо-ефективна рідинна хроматографія, мас-спектрометрія, атомно-емісійний аналіз з індуктивно-зв'язаною плазмою) залишаються мало доступними для вирішення практичних задач моніторингу і діагностики, які стоять перед гігієністами і токсикологами, у зв'язку з великою трудомісткістю, низькою продуктивністю, високими вартістю устаткування і вимогами до кваліфікації персоналу.

Всі перелічені позиції цілком і повністю відносяться до проблем аналітичної токсикології ртуті. Як показано вище, саме цей метал характеризується різноманіттям сполук і форм як джерел небезпечної дії на організм зі значними відмінностями у токсикокінезиці, токсикодинамічних властивостях та особливостях біотрансформації. Деякі з цих форм відносяться до класу високо- і надзвичайно небезпечних і проявляють токсичні властивості в дуже низьких дозах і концентраціях. Це обумовлює необхідність їх виявлення в слідових кількостях і диферен-

ційованого визначення у довкіллі та біооб'єктах.

Згідно з існуючими підходами, визначення форм Hg включає наступні кроки, на кожному з яких існують певні особливості:

1. відбір, попередня обробка, консервування, зберігання зразків;
2. екстракція ртуті з матриці, попереднє збагачення (наприклад, дистиляція, екстракція розчинником, випаровування надлишку води);
3. поділ форм ртуті
4. виявлення вмісту ртуті аналітичним методом.

Теоретично, вибір аналітичного методу залежить від природи зразка і очікуваної концентрації ртуті, але на практиці в арсеналі лабораторії є, як правило, один прилад для кінцевого визначення ртуті, тому другий і третій крок найбільш важливі. Особливо складно визначення форм ртуті в біооб'єктах і ґрунті.

Наприклад, екстракція — дуже примхливий процес, тому що:

1. повна екстракція різних форм практично неможлива,
2. виникають артефакти за рахунок взаємного перетворення ртутьорганічних сполук, окиснення та відновлення неорганічних сполук в багатому активними речовинами середовищі.

Слід розуміти, що ми визначаємо в кінцевому зразку частіше за все вже продукти взаємодії речовин після відбору проб, які відбуваються при зберіганні, транспортуванні та підготовці проб.

4.1.1. Природні, питні та стічні води

Для точного кількісного вмісту ртуті в зразках з низьким вмістом (вода) все роботи повинні проводитися в умовах особливої чистоти по ртуті (посуд, реактиви, повітря тощо). Наприклад, в приміщеннях для визначення ртуті небажано встановлювати люмінесцентні лампи для освітлення.

Кожний об'єкт для визначення ртуті, а особливо її форм, потребує своїх підходів щодо відбору та зберігання проб.

При аналізі природних, питних та стічних вод кращі мате-

ріали для типового зберігання і обробки — пірекс і тефлон. При цьому слід виконати кілька попередніх очищувальних процедур (наприклад, вимити посуд «царською горілкою», хромовою кислотою, азотною кислотою або BrCl) для переводу всіх можливих сполук ртуті, сорбованих з попередніх проб, в розчинний стан Hg^{2+} , та їх видалення перед відбором нової проби. Після цього необхідно провести прогрівання тефлонового посуду в гарячому (70°C) 1 % -ної розчині HCl , яке видаляє всі сліди сорбованих раніше окислювачів, які можуть трансформувати метилртуть в розчині і спотворити результати [241, 242].

4.1.2. Атмосферне повітря та повітря робочої зони

Найбільшим антропогенним джерелом потрапляння ртуті в атмосферне повітря є спалювання кам'яного вугілля на теплових електростанціях. Середній вміст ртуті у вугіллі з Китаю, США і Південної Африки становить 0,20, 0,17 і 0,20 мг/кг відповідно, що вище, ніж середнє світове значення вмісту ртуті в вугіллі 0,1 мг/кг [243]. Саме американський і південноафриканський уголь спалюється в Україні в останні 5 років.

При відборі проб повітря зазвичай потрібно проводити відбір в різних умовах для визначення різних форм. Так пари Hg і диметилртуть найбільш рухливі і повинні бути віддалені зі зразків негайно після абсорбції поглинаючою рідиною або адсорбції на золотому сорбенті. Так Schroeder, W.H. вважає, що для визначення загальної Hg рідини для абсорбції при відборі проб повинні бути підкисленими HCl , HNO_3 бажано з додатковим введенням оксиданта (BrCl , KMnO_4); тоді як для ємності для відбору проб на монометилртуть не повинні містити окислювачів, вони можуть бути підкисленими HCl або зберігаються незаконсервованими за умови швидкої заморозки [244]. Але ми розуміємо, що при цьому неможливо уникнути часткової втрати ртуті за рахунок сорбції та трансформації в процесі заморожування-розморожування.

Таким чином, хоча існують методики визначення вмісту загальної ртуті в повітрі, що дозволяють провести аналіз з високою акуратністю і точністю [245], існує безліч проблем, пов'язаних з поділом її форм в повітрі. Загалом, можуть використовуватися два підходи:

1. методи вибіркової адсорбції (які більш складні і мають більше обмежень, але не потребують коштовного обладнання, якого немає в більшості вітчизняних лабораторій наукового, екологічного, токсикологічного та медичного профілю).
2. коштовні сучасні хроматографічні методи (особливо масс-хроматографічні), які дозволяють проводити ідентифікацію органічних сполук ртуті [246].

В останні роки все більш доступною стає мас-спектрометрія з індуктивно зв'язаною плазмою (ICP-MS). Висока чутливість методу дозволила показати, що при визначенні ртуті, пов'язаної з частинками в повітрі, використання органічної сполуки з високим вмістом сірки в якості консервуючого агента, дозволяє уникнути втрат і при визначенні низьких рівнів ртуті. На 600-1000 % більше ртуті було виявлено з використанням добавки тетратіафульваленкарбоксилата літію (LiCTTF) на стадії обробки проби до кислотного розщеплення за допомогою мікрохвильового випромінювання. При цьому визначені концентрації інших елементів не змінювались. Середня концентрація ртуті становила 0,05 нг/м³ та 0,4 нг/м³ при відсутності і в присутності LiCTTF відповідно. Стабілізація іонів ртуті за допомогою консерванту привела до підвищення точності вимірювань ICP-MS при значеннях відносного стандартного відхилення (RSD) в діапазоні від 1,07 % до 4,36 %. Результати, отримані в цьому дослідженні [247], наголошують на необхідності використання консерванту в атомно-спектроскопічному визначенні ртуті для запобігання втрат, що особливо важливо при низьких концентраціях, таких як ті, які зазвичай існують в навколишньому середовищі.

Крім того, сучасне виробництво може сприяти потраплянню в атмосферу ртуті у вигляді наночасток неорганічних сполук. Антропогенні точкові джерела можуть виділяти окислену ртуть або ртуть, присутню в вигляді неорганічних сполук. Ці викиди характеризуються більш високою часткою окисленої ртуті, ніж те, що зазвичай міститься в атмосфері, оскільки газоподібна елементарна ртуть зазвичай становить 90 % або більше від загальної атмосферної ртуті [248]. Стурбованість з приводу несприятливого впливу ртуті та антропогенного внеску в її ви-

киди спонукли 128 країн підписати Мінаматську конвенцію Програми дій Організації Об'єднаних Націй з навколишнього середовища 2013 року щодо ртуті [249].

До недавнього часу визначення хімічних форм, в яких присутня окислена ртуть в повітрі, було неможливо аналітично, оскільки окремі види ртуті присутні тільки в ультранизких концентраціях. Атмосферні вимірювання ртуті були обмежені визначанням газоподібної елементарної ртуті (Hg^0), газоподібної окисленої ртуті (Hg^{2+}) і ртуті, що пов'язана з частинками (Hg_p).

Вміст газоподібної Hg^0 вимірюється найчастіше за допомогою попереднього концентрування за допомогою амальгамування в пастках золота, термодесорбції і детектування з використанням атомно-абсорбційної спектроскопії холодної пари. Такі вимірювання проводяться навіть в найвіддаленіших місцях протягом десятиліть.

Хімічна детекція інших видів ртуті в атмосфері, крім газоподібного Hg^0 , включаючи всі окислені сполуки ртуті, була складнішою. Неорганічні сполуки ртуті зазвичай збирають, використовуючи кільцеві денудери з покриттям KCl [250], де окислені частки ртуті (наприклад, хлорид ртуті HgCl_2) утворюють комплекс у вигляді аніонів ($[\text{HgCl}_3]^-$ і $[\text{HgCl}_4]^{2-}$) і включаються в матрицю KCl [251]. Денудер нагрівають вище 500°C , що призводить до термічного розкладання цих стабільних комплексів до газоподібного Hg^0 , який згодом вимірюється як написано вище. В результаті цього перетворення в газоподібну Hg^0 вся інформація про хімічну форму захоплених видів окисленої ртуті втрачається [257].

З прогресом в методах хімічного аналізу в даний час ідентифікуються хімічні різновиди, які включають газоподібну окислену ртуть, а саме хлорид ртуті (HgCl_2), бромід ртуті (HgBr_2) [252, 253, 254], сульфат ртуті (HgSO_4) [255], оксид ртуті (HgO), азотовмісні сполуки ртуті [260, 256], а також ртутьорганічні сполуки [260, 257, 258]. Кожна хімічна сполука, яка містить газоподібну окислену ртуть, має різні ступені ефективності уловлювання, утримування і розкладання KCl , що ускладнює точне кількісне визначення кожного виду неорганічних сполук. Денудерам також заважають вологість і озонові перешкоди, які викликають

втрату ртуті [259], і саме покриття KCl також може служити місцем гетерогенних реакцій.

Хоча існування пов'язаної з частинками ртуті (Hg_p) відомо протягом десятиліть, до недавнього часу ртутьвміщуючі наночастинки не розглядалися всерйоз. Ще 20 років тому частинки ртуті збирали на мембранних, волокнистих або кварцових фільтрах з розмірами пір в діапазоні від 200 нм до 10 мкм [260]. Після цього фільтри піддають «мокрому озоленню» кислотою, або піролізу, а вловлені види ртуті відновлюються до газоподібного Hg^0 , який вимірюється за допомогою метода «холодної пари». Які саме хімічні різновиди ртуті присутні в цих частинках, а також розподіл ртутьвмісних частинок за розмірами не визначається, так як вимірюється тільки загальний вміст сорбованої на частинках ртуті. Особливу занепокоєність викликають дрібні частинки, найменші розміри яких є наночастками (діаметром менше 100 нм в одному вимірі), які несуть в собі небезпеку для здоров'я людини і визначені Всесвітньою організацією охорони здоров'я як значна причина передчасної смертності серед людей [261]. В нашій країні визначенням токсичної дії наночастинок різних металів займаються в Інституті медицини праці АМНУ ім Кундієва [262, 263]

Поведінка ртуті, що сорбована на наночастиках, відрізняється від елементної ртуті. Перетворення між газоподібною і дисперсною ртуттю впливають на долю ртуті в атмосфері, час її перебування і її можливе осадження в наземних і водних середовищах. Частинки (сажа, пил тощо) забезпечують поверхню для елементарної газоподібної ртуті, газоподібної окисленої ртуті та інших газоподібних атомів і молекул для адсорбції, концентрування і протікання реакцій [264, 265]. Наночастки схильні до коагуляції, що призводить до збільшення їх розміру [266, 267], до того ж ртутьвміщуючі наночастинки можуть виступати ядрами конденсації льоду і хмар, сприяючи сухому і вологому осадженню в морське і наземне середовища [268]. Але найбільш небезпечним є дія наночастинок з ртуттю на людей при вдиханні забрудненого повітря. Поведінка наночастинок може суттєво відрізнятися від пари елементарної ртуті за токсикологічними параметрами.

Нанорозмірні частки, які мають більш високе відношення поверхні до об'єму, демонструватимуть значне виділення біодоступної окисленої ртуті в атмосферу і водне середовище в залежності від видів сполук, адсорбованих на поверхні частинки або абсорбованих в об'ємі. Хоча такі частинки присутні в ультра-невеликій концентрації в повітрі, нанорозмірні частки вдихаються людиною, відкладаються глибоко в легенях, проникають в тканини [269] і переносяться з кровотоком. Вони навіть можуть потрапляти в плаценту [270]. Таким чином, фізичні і хімічні процеси трансформації ртуті на поверхні наночасток мають потенційно далекосяжні наслідки для відновлення, здоров'я людини, клімату і біогеохімічного моделювання.

На сьогодні жоден метод не може повністю охарактеризувати як фізичні, так і хімічні властивості нанорозмірних частинок з ртуттю. В науковому звіті про визначення наночасток ртуті в повітрі Монреаля [256] з використанням скануючої просвічуючої електронної мікроскопії високого дозволу з методом енергодисперсійної рентгенівської спектроскопії (HR-STEM) було доказано існування наночастинок ртуті в міському повітрі і досліджений їх елементний склад.

4.1.3 Біологічні зразки

Саме для біологічних зразків та харчових продуктів роздільне визначення різних форм ртуті є найбільш актуальним.

У великій рибі Північного моря монометилртуть може становити в середньому 95 % загальної ртуті [271]. В останні роки розроблений ряд комбінованих методів, наприклад, визначення вмісту неорганічної ртуті, метилртути, етілртуті і фенілртути морських продуктах методом молекулярної спектроскопії з мікрорідинною екстракцією. Для концентрування елюента використовуються попередня обробка, ультразвукова екстракція, С 18 колонка і роторний випарник, а для аналізу — рідинна хроматографія — ультрафіолетове (УФ) розщеплення, молекулярна спектрометрія. Умови виявлення різних форм сполук ртуті оптимізовані, вміст і умови УФ-розщеплення кожного компонента в рухомій фазі встановлюються за допомогою експериментів. Стандартна швидкість відновлення експериментальних зразків

зазвичай знаходиться в діапазоні 90-106 %; результати вимірювань є задовільними і мають менші перешкоди, що забезпечує надійну технічну підтримку для аналізу видоутворення ртуті в морських продуктах [272]. Існують і інші методи кількісного визначення метилртуті (MeHg) в рибі, наприклад, з використанням електронно-захватного детектування при газово-хроматографічному дослідженні (GC-ECD). Цей метод потребує великої кількості хімічних речовин і вимагає тривалого часу на попередню пробопідготовку через декілька складних етапів екстракції MeHg. Ще один метод заснований на використанні прямого ртутного аналізатора (DMA) після повного видалення MeHg шляхом екстракції органічним розчинником і зворотної екстракції у водне середовище. Метод DMA підходить для аналізу як твердих, так і рідких матеріалів і має хорошу межу виявлення. Розроблений метод дозволяє одночасно аналізувати загальний вміст Hg і MeHg тільки за допомогою обладнання DMA [273]. Нещодавно був розроблений напівавтоматичний аналізатор з мінімальною участю хіміка для автоматичного визначення метилртуті в біологічних матеріалах. Щоб поліпшити і полегшити визначення метилртуті (MeHg) за допомогою ручного методу газової хроматографії Tenax — Атомної флуоресценції Headspace — HS-Tenax-GC-AFS, був спроектований і побудований недорогий напівавтоматичний прилад (SA-GC-AFS). Розроблений метод визначення MeHg був оптимізований і затверджений відповідно до рекомендацій Eurachem. Параметри валідації розробленого методу: лінійність: 0,9997, межа виявлення методу: 1,4 нг/г; повторюваність: 5,6 %. Розрахункова сукупна невизначеність методу $U = 11,2 \%$. У порівнянні з ручним методом повторюваність була поліпшена і було досягнуто зниження зусилля аналітика. Система SA-GC-AFS є хорошою недорогою альтернативою дорогим комерційним автоматизованим систем визначення MeHg [274]. Але такий аналізатор не скоро з'явиться в українських лабораторіях.

Насправді, який би метод детекції не був використаний, основну помилку вносить неналежне транспортування та зберігання зразків. В ідеалі, повинно пройти якомога менше часу до початку аналізу після виділення зразку, тому що мало відомо про вплив зберігання на стабільність метилртуті в біологічних зраз-

ках. Свіжі зразки зазвичай глибоко заморожують, ліофілізують в темряві або, іноді, стерілізують (тому що саме бактерії найчастіше здатні утворювати органічні сполуки ртуті з неорганічних). У деяких організмах монометилртуть може разлагатися при повторенні циклів заморожування-розморожування (особливо в двостулкових молюсках).

4.1.4. Грунти да донні відкладення

У відкладеннях і ґрунтах відсоток монометилртуті зазвичай дуже низький, і визначається рівновагою між реакціями деметилування і метилування. Зразки зазвичай аналізують свіжими, або, якщо потрібно тривале зберігання, зразки повинні зберігатися в темряві при низьких температурах або в ліофілізованому стані. Існують різні думки щодо впливу типової попередньої обробки на отримані рівні монометилртуті. У деяких випадках не були знайдені відмінності між вмістом ртуті в свіжих і ліофілізованих відкладеннях, тоді як, в інших випадках, в висушених відкладеннях були знайдені набагато більш високі концентрації, в порівнянні з вологими відкладеннями [275, 276, 277]. Потрібні подальші дослідження в цій області.

4.1.5. Екстракційні процедури

Найбільш часто для екстракції органічної ртуті з екологічних зразків використовується кислотна екстракція (головним чином об'єднана з екстракцією розчинником), дистиляція і лужна екстракція. Екстракція — все ще один з найкритичніших кроків аналізу, а для біоти і відкладень, майже напевно найкритичніший. Існують дві проблеми: отримання адекватного відновлення процесів; і, запобігання втрат, особливо при деструкції сполук [278]. Екстракція повинна бути проведена таким чином, щоб речовина, яке визначається при аналізі, було відокремлено від матриці без втрати, забруднення, або зміни форми. Кип'ятіння з кислотою, об'єднане з екстракцією розчинниками було спочатку запропоновано ще в 1966 р. [279] для екстракції монометилртуті із харчових продуктів. Метод використовує виділення сполук ртуті з зразка з використанням концентрованої соляної кислоти з екстракцією сполук металу в бензол. Те-

пер частіше для полегшення переміщення органічних сполук ртуті використовують цистеїн, тіосульфат або деякі інші тіолвміщуючі реактиви [280].

В наступних розділах ми представимо результати наших досліджень в ході розробки матеріалів для впровадження в лабораторну практику. Ряд пропозицій та зауважень добре відомі в аналітичній хімії, але вони не були наведені в методичних матеріалах і практично не враховувались у гігієнічній практиці.

4.2. Пробовідбір та пробопідготовка

Як свідчать дані лабораторної практики, а також і результати проведених нами досліджень на модельних розчинах, втрати ртуті у розбавлених нейтральних розчинах при зберіганні обумовлені її сорбцією на внутрішній поверхні посудини. Втрати спостерігаються завжди і залежать від матеріалу посудин та тривалості зберігання розчину (рис. 17).

З наведених на рисунку даних можна побачити, що сорбція Hg матеріалом, поверхня якого насичена полярними гідроксильними групами (пірекс), є максимальною, тоді як в матері-

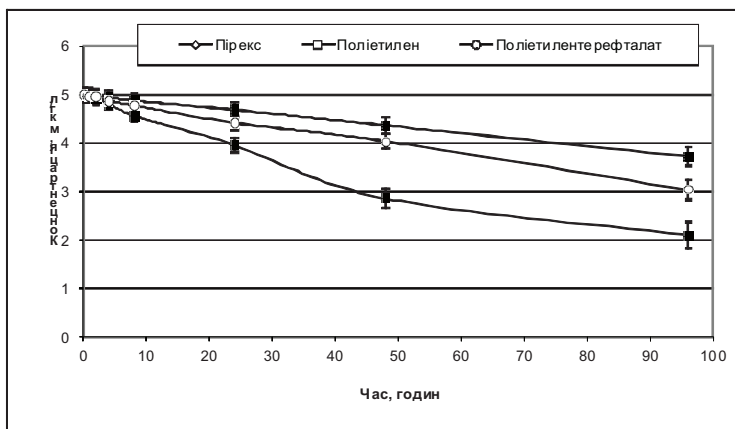


Рис. 17. Кінетика втрат ртуті в питній воді (модельний розчин) при зберіганні в посудинах із різних матеріалів ($pH = 7,0$; внесена Hg до концентрації $5,0 \text{ мкг/л}$; $t = 20 \pm 3 \text{ }^\circ\text{C}$; $n = 3$; $P = 0,95$)

алі, в якому відсутні функціональні групи, що здатні до комплексоутворення (поліетилен), вона мінімальна.

Підкислення модельного розчину, тобто внесення азотної кислоти в концентрації 0,1 моль/л подавляє сорбцію, як це видно з даних на рис. 18. Таким чином, консервування видібраних

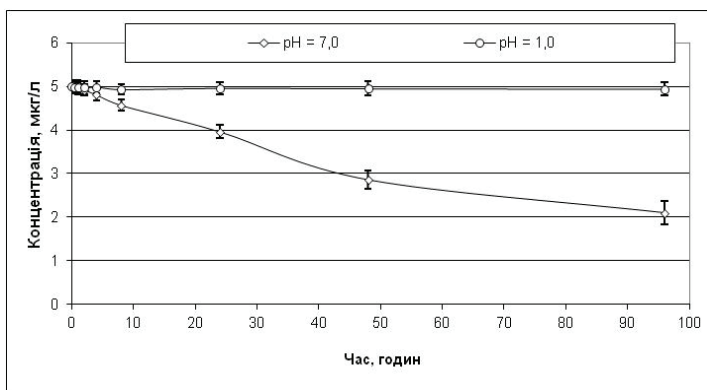


Рис. 18. Залежність ступеню втрат Hg в питній воді (модельний розчин) при зберіганні у посудинах з пірексу в залежності від кислотності середовища (0,1 М HNO_3 ; внесена Hg до концентрації 5,0 мкг/л; $t = 20 \pm 3^\circ\text{C}$; $n = 3$; $P = 0,95$)

водних проб для аналізу на вміст Hg може бути здійснено за рахунок їх підкислення, що буде позитивно впливати на точність

Таблиця 16
 Динаміка вмісту ртуті в цільній крові людини при зберіганні (стакан з пірексу, добавка гепарину, $t = 0^\circ\text{C}$)

Час	Концентрація ртуті, мкг/л	Відносна стандартна похибка S_r ($P = 0,95$; $n = 3$)
0 ч	6,31	0,137
2 ч	6,28	0,144
4 ч	6,28	0,145
8 ч	6,32	0,135
24 ч	6,34	0,129
2 доби	6,27	0,145
4 доби	6,31	0,162
7 діб	6,25	0,133
31 доба	6,32	0,138

одержаних результатів.

Методичні підходи щодо зберігання проб, призначених для кількісного аналізу на вміст Hg, повинні враховувати природу об'єкту досліджень та їх мету. Так, зберігання зразків ґрунту, природних вод або біологічних матеріалів у герметичній упаковці перед аналізом на загальний вміст ртуті може проводитися на протязі тривалого часу при кімнатній температурі. Однак, при аналізі на вміст різних форм ртуті час зберігання стає обмеженим (табл. 16)

Таблиця 17

Динаміка концентрацій органічних форм ртуті в крові людини при зберіганні в різних температурних умовах (внесено *in vitro* ацетат ртуті (II) до концентрації 5 мкг/л, $pH = 7,0$; посудини з пірексу; добавка гепарину)

Температура	Час, години	Концентрація органічної форми ртуті, мкг/л	Відносна стандартна похибка S_r ($n = 3$; $P = 0,95$)
Кімнатна температура	0	0,26	
	0,5	0,29	0,041
	1	0,28	0,069
	2	0,30	0,047
	4	0,31	0,024
	8	0,32	0,031
	24	0,37	0,028
	48	0,51	0,020
	96	0,72	0,008
0 °C	0	0,26	
	0,5	0,26	0,024
	1	0,27	0,047
	2	0,27	0,049
	4	0,28	0,040
	8	0,27	0,036
	24	0,28	0,059
	48	0,30	0,022
	96	0,29	0,048

Реакції взаємопереходу форм ртуті, особливо їх біотрансформації, суттєво залежать від температури, як це проілюстровано на прикладі аналізу зразків крові людини (табл. 17).

При кімнатної температурі кількість органічної форми ртуті збільшується у 2,5 рази за 4 доби, в той час як при температурі 0 °С — практично залишається незмінною.

4.3. Аналіз.

4.3.1. Удосконалення приладу «Юлія-2»

У процесі практичного виконання вимірювань з використанням стандартного аналізатора ртуті «Юлія-2», який в даний час є найпоширенішим на Україні засобом вимірювання концентрації ртуті в лабораторіях екологічного і санітарно-епідеміологічного профілю, нами був виявлений ряд конструктивних недоліків приладу, які помітно знижували достоїнства методу холодної пари.

У першу чергу це стосується кварцової кювети приладу, яка в процесі роботи покривається з внутрішньої сторони крапельками конденсату із проби, що в свою чергу веде до падіння відбивної здатності стінок кювети і, на сам кінець, до падіння інтенсивності падаючого на фотоприймач променя. На практиці це виражається в нестабільності показань приладу і у зменшенні чутливості аналізатора ртуті протягом сеансу роботи.

Другим недоліком був невірний, на наш погляд, напрям роботи компресора, який всмоктував аналізовану повітряну суміш разом з парами кислот, розчинників, інших агресивних речовин, що містяться в ній. Це приводило до окислення металевих частин компресора і швидкого виходу з ладу гумових мембран.

Нарешті, до недоліків була віднесена необхідність підключення аналізатора «Юлія-2» до зовнішнього потенціометра, що вимагає проведення додаткових операцій при вимірюванні (обов'язкове градування приладу по стандартних розчинах перед кожною серією вимірювань), громіздких обчислень (переведення відносних безрозмірних одиниць оптичної густини в одиниці концентрації) і необхідність наявності додаткового устаткування.

Названі конструкційні недоліки аналізатора ртуті були виправлені провідним інженером ФХІ НАН України А.А.Кучером

таким чином.

Конденсації пари рідини на внутрішній поверхні кварцової кювети запобігли шляхом внесення до конструкції приладу електронагрівального елемента, який прогріває кювету на 25-30 °С вище температури навколишнього середовища. В таких умовах конденсація рідини на поверхні кварцу стає неможливою.

Подовження термінів працездатності гумових і металевих частин компресора було досягнуте завдяки зміні напряму повітряного потоку, який аналізується. Тепер компресор не всмоктує паро-повітряну суміш із кювети, а видуває безпосередньо у барботер, звідки вона потім поступає в кювету. Таким чином забезпечується необхідний рух паро-повітряної суміші усередині кювети та виключається контакт агресивної пари з компресором.

Важливим удосконаленням стало винесення на панель аналізатора цифрового табло, що показує результат вимірювання. В комплексі з установкою в приладі мініатюрного аналого-цифрового перетворювача це дозволило відкалібрувати аналізатор ртуті безпосередньо в одиницях концентрації. В результаті після внесення в барботер аліквоти аналізованого розчину на панелі приладу висвічується шукана концентрація ртуті в розчині в мкг/л.

Здійснена модифікація аналізатора ртуті «Юлія-2» дозволила значно поліпшити такі характеристики приладу, як чутливість, збіжність і точність результату вимірювання (табл. 18), полегшила проведення і підвищила експресність аналізів, зробила роботу з приладом помітно більш зручною.

Зазначені конструктивні зміни приладу були взяті до уваги розробниками, і в даний час серійно вироблювані прилади випускаються з урахуванням наших пропозицій.

4.3.2. Аналіз виникнення похибок вимірювання.

Методика кількісного визначення ртуті, так само як і будь-яка інша аналітична методика, характеризується, по-перше, чутливістю (межею визначення) і, по-друге, надійністю (відтворю-

Таблиця 18

Порівняльні показники чутливості, збіжності та точності результатів визначення ртуті до (І) та після (ІІ) модифікації аналізатора ртуті «Юлія-2» за запропонованою нами схемою

№ п/п	Об'єкт аналізу	Період	n	Межа визначення, мкг/л	Знайдена конц. ртуті	Показник збіжності г при C = 1,0 мкг/л	Відносна стандартна похибка S, (P = 0,95; n = 3)
1	Атмосферне повітря	I	5	50 нг/м ³	138,03 нг/м ³	0,028 нг/м ³	0,081
		II	5	10 нг/м ³	132,20 нг/м ³	0,011 нг/м ³	0,035
2	Повітря робочої зони	I	5	50 нг/м ³	100,58 нг/м ³	0,026 нг/м ³	0,078
		II	5	10 нг/м ³	101,10 нг/м ³	0,012 нг/м ³	0,033
3	Питна вода	I	3	0,1 мкг/л	< 0,10 мкг/л	0,009 мкг/л	0,026
		II	3	0,02 мкг/л	0,028 мкг/л	0,005 мкг/л	0,013
4	Морська вода	I	3	0,2 мкг/л	< 0,2 мкг/л	0,018 мкг/л	0,056
		II	3	0,03 мкг/л	< 0,03 мкг/л	0,008 мкг/л	0,025
5	Ґрунт	I	3	2,0 мкг/кг	278,25 мкг/кг	0,084 мкг/кг	0,215
		II	3	0,4 мкг/кг	259,10 мкг/кг	0,037 мкг/кг	0,103
6	Штукатурка	I	3	—	41,05 мкг/кг	0,074 мкг/кг	0,227
		II	3	—	33,60 мкг/кг	0,036 мкг/кг	0,105
7	Кров цільна (шури)	I	3	2,0 мкг/л	16,87 мкг/л	0,030 мкг/л	0,083
		II	3	0,5 мкг/л	13,50 мкг/л	0,016 мкг/л	0,041
8	Кров цільна (люди)	I	5	2,0 мкг/л	9,53 мкг/л	0,038 мкг/л	0,105
		II	5	0,5 мкг/л	8,10 мкг/л	0,016 мкг/л	0,045
9	Сеча (шури)	I	3	2,0 мкг/л	4,05 мкг/л	0,025 мкг/л	0,072
		II	3	0,5 мкг/л	4,70 мкг/л	0,011 мкг/л	0,032
10	Сеча (люди)	I	5	2,0 мкг/л	3,38 мкг/л	0,029 мкг/л	0,089
		II	5	0,5 мкг/л	2,80 мкг/л	0,014 мкг/л	0,037

ваністю, достовірністю).

Кількісне визначення ртуті методом холодної пари в будь-якому середовищі (в повітрі, питний і стічний водах, в ґрунті, продуктах харчування, в біологічних середовищах, будівельних матеріалах і т.д.) технічно зводиться до одного процесу — відновленню двохлористим оловом іонів ртуті у водному розчині з подальшою аерацією цього розчину і фотометрируванням пари, що утворюється.

Природа досліджуваного середовища впливає на аналіз лише на стадії пробовідбору і пробопідготовки. Об'єкти аналізу приводяться до одного стану — до водного гомогенного розчину, в якому визначується ртуть знаходиться в іоногенному вигляді. У зв'язку з цим чутливість і надійність методики визначення ртуті теоретично не залежать безпосередньо від природи об'єкту аналізу.

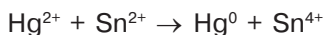
Проте на практиці доводиться стикатися зі значним впливом типу (природи) аналізованого об'єкту на кількісні показники визначення. Так, наприклад, величина відносного стандартного відхилення при аналізі атмосферного повітря на вміст загальної ртуті помітно нижче, ніж при аналізі будматеріалів і ґрунту, і вище, ніж при аналізі питних вод.

Причиною такої різниці в значеннях відносного стандартного відхилення результатів аналізу є нерівноцінність складу приготовлених для аналізу проб, в першу чергу хімічний склад розчинів, який визначається процесами пробовідбору і пробопідготовки, кількістю стадій цих процесів і різницею у використанні хімічних реагентів. Наприклад, аналіз питної води на вміст ртуті практично не вимагає додаткової пробопідготовки, єдиний реагент, що використовується при пробовідборі — азотна кислота кваліфікації ч.д.а., що вноситься у досліджуваний зразок як консервант (до концентрації 0,5 %). Вплив стадій пробовідбору і пробопідготовки, а також кількості і природи реагентів, що вносяться, на результат аналізу в цьому випадку буде мінімальним, що і обумовлює низьке значення S_r .

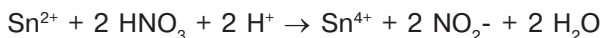
Навпаки, аналіз таких об'єктів, як біосубстрати, ґрунт, будівельні матеріали, передбачає обов'язкову пробопідготовку з метою мінералізації цих об'єктів, що вимагає використання

сильних кислот і енергійних окислювачів. Аналіз атмосферного повітря додатково передбачає стадію абсорбції ртуті поглинальним розчином з великого об'єму повітря, що також потребує додаткового використання кислот і окислювачів. Аналіз ґрунту і будівельних матеріалів часто вимагає для повного розчинення зразка використання також сірчаної, плавикової і хлорної кислот.

Як наслідок, робочі розчини, підготовлені безпосередньо для аналізу на вміст ртуті методом холодної пари, помітно розрізняються за своїм складом, що відбивається на протіканні основної хімічної реакції, що лежить в основі методу:



Присутність в системі окислювачів (HNO_3 , MnO_4^- , ClO_4^- і ін.) веде до ряду побічних реакцій, в результаті яких іони Sn^{2+} окислюються без участі ртуті і виводяться із основної реакції, наприклад:



Наявність в робочому розчині високих концентрацій летких кислот (HCl , HNO_3), агентів, що окислюють, або напівпродуктів (Cl_2 , ClNO , O_3) і продуктів їх відновлення (NO_2 , N_2O_3 , NO), які можуть мати в спектрі поглинання лінії, що перекриваються з лінією поглинання елементної ртуті (253,7 нм), приводить до спотворення аналітичного сигналу, і це негативно позначається на відтворюваності та інших метрологічних показниках методики.

Для перевірки цього припущення нами були проведені паралельні вимірювання вмісту загальної ртуті в зразках питної води: перша серія — без додаткової пробопідготовки, друга серія — з включенням стадії пробопідготовки, характерної для аналізу біосубстратів (мокре озоління в середовищі 57 %-ної HNO_3 в автоклаві при 225 °С протягом 2 годин). Результати визначень показані в табл. 19.

З приведених в таблиці даних можна побачити, що включення в процес аналізу стадії мокрої озоління веде до збільшення відносного стандартного відхилення. Можна відмітити деяке підвищення знайденої концентрації ртуті при викори-

Таблиця 19

Результати визначення вмісту загальної ртуті в питній воді з використанням і без використання стадії пробопідготовки

№ п/п	Пробопідготовка	Число визначень n	Знайдене Hg	$S_r (P = 0,95)$
1	Відсутній	5	0,028 мкг/л	0,038
2	Мокре озоління	5	0,030 мкг/л	0,076

станні стадії мокрого озоління. Це може пояснюватися:

- переведенням при озолінні в іоногенну форму зв'язаних і органічних форм ртуті, присутніх в зразку питної води;
- забрудненням аналізованого зразка ртуттю, що міститься в реактивах, які вносяться (в даному випадку — в азотній кислоті);
- завищенням результату аналізу, яке викликане наявністю пари HNO_3 і NO_2 у системі, яка піддається фотометруванню.

Найзначущими ми вважаємо перший і третій чинники.

4.3.3. Розробка експрес-методу кількісного визначення різних форм ртуті

Для виявлення внеску в загальний токсичний ефект різних форм ртуті була поставлена задача розробити експрес-метод кількісного визначення її в біологічних об'єктах, який дозволяв би вимірювати окремо вміст органічної і неорганічної ртуті при їх сумісній присутності і доступний для використання в рядових лікувальних установах і лабораторіях системи державного санітарного нагляду.

Рішення цієї задачі вимагало:

1. В експериментальних дослідженнях вивчити стійкість органічних сполук ртуті, умови її трансформації в неорганічну і назад, а також кінетику і термодинаміку таких переходів.
2. Порівняти окислювально-відновні властивості ртутьорганічних сполук і підібрати умови, при яких іоногенна ртуть здатна відновлюватися до елементарного стану без зміни металоорганічних сполук.

3. Оптимізувати процес переведення органічних форм ртуті в неорганічну форму, придатну для кількісного визначення даного металу методом холодної пари і модифікувати існуючу методику відновлення неорганічної ртуті до елементарної.
4. За результатами досліджень обґрунтувати і розробити метод диференційованого визначення вмісту органічної і неорганічної форм ртуті в біооб'єктах, доступний для широкого круга дослідницьких і практичних лабораторій, у тому числі і лабораторій санепіднагляду.

Існуючий загальнопоширений метод визначення ртуті — неполум'яний «метод атомно-абсорбції холодної пари» — передбачає як обов'язковий етап відновлення ртуті до елементарного стану взаємодією досліджуваного розчину з солянокислим розчином двохлористого олова згідно реакції



При цьому в елементний стан переходить вся ртуть — як неорганічні сполуки (іоногенні і неіоногенні форми), так і органічні, які малостійкі в сильноокислому середовищі.

Саме етап відновлення ртуті представляв інтерес для вирішення нашої аналітичної задачі. Роздільне визначення органічної і неорганічної форм ртуті можливе, якщо підібрати такий відновник або такі умови процесу відновлення, щоб:

- відновити лише органічну ртуть, а неорганічну залишити в окисленому стані

Таблиця 20

Величини стандартних окислювально-відновних потенціалів деяких органічних речовин

Речовина	Стандартний окислювально-відновний потенціал E^0 , В
Формальдегід	+0,610
Ацетальдегід	+0,228
Гідроксиламін	+0,405
Гідрохинон	+0,485
Гідазин	+0,362
Аскорбінова кислота	+0,313
Метиленовий синій	від +0,011 до +0,530 (залежно від рН)

— або навпаки — відновити тільки неорганічну ртуть.

Нами був досліджений ряд відновників різної природи (табл. 20).

Цей ряд був сформований відповідно до таких вимог:

- стандартний окислювально-відновний потенціал кожного члена ряду повинен бути менше $+0,854 \text{ В}$ ($E_0(\text{Hg}^{2+}/\text{Hg}^0) = +0,854 \text{ В}$);
- всі представники ряду повинні добре розчинятися у воді.

Було встановлено, що альдегіди, гідроксиламін і гідроксінон відновлюють ртуть до елементного стану дуже поволі, а гідразин, аскорбінова кислота і метиленовий синій в досліджених умовах не відновлювали помітно ртуть зовсім, мабуть, через причини кінетичного характеру.

Через неможливість практичного використання позначених відновників ми уважно вивчили процес відновлення ртуті традиційним двоохлористим оловом. Виявилось, що термодинамічно всі сполуки ртуті відновлюються хлоридом олова (II), проте кінетично ці процеси залежать від реакції середовища і протікають по-різному для органічних і неорганічних сполук ртуті. Органічні сполуки ртуті проявляють значно більшу стійкість до відновлення при підвищенні значення рН середовища, ніж неорганічні.

Виникло припущення, що при нейтральній реакції середовища неорганічна ртуть відновлюватиметься, тоді як органічна залишиться незмінною і буде виключена з подальшого процесу аналізу.

Проблема створення нейтральної реакції середовища при відновленні ртуті пов'язана з тим, що водний розчин двоохлористого олова сам по собі через процеси гідролізу



має кислу реакцію. Ситуація ускладнюється тим фактом, що відновний розчин двоохлористого олова з технологічних причин готують в середовищі концентрованої соляної кислоти.

Названу проблему було розв'язано розчиненням двоохлористого олова в диметилсульфоксиді (ДМСО). ДМСО є малолетким апротонним розчинником, необмежено змішується з

водою, добре розчиняє багато органічних і неорганічних речовин (у тому числі $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ — до 40 % за нормальних умов), не має виражених власних окислювально-відновних властивостей, не схильний до гідролізу, нетоксичний.

Нами встановлено, що 20 %-ний розчин $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в ДМСО, не міняючи значення реакції середовища аналізованої проби, кількісно відновлює неорганічні сполуки ртуті до форми Hg^0 і не відновлює органічні сполуки з ковалентним зв'язком $\text{Hg}-\text{C}$.

Таким чином, принципова схема методу кількісного роздільного визначення органічної і неорганічної ртуті виглядає так.

Аліквота аналізованої проби обробляється розчином солянокислого двохлористого олова, пари відновленої ртуті із барботера надходять у кювету і фотометруються при 253,7 нм. Визначається кількість загальної (суми органічної і неорганічної) ртуті в пробі. Паралельно друга аліквота аналізованої проби обробляється розчином хлориду олова (II) в ДМСО, після чого фіксується кількість тільки неорганічної ртуті в пробі. Вміст органічної ртуті розраховується за різницею цих значень.

Для збільшення експресності або за наявності обмеженого об'єму проби можна використовувати таку модифікацію методу.

Аліквота аналізованої проби обробляється розчином хлориду олова (II) в ДМСО (визначаємо вміст тільки неорганічної ртуті), після чого в цю ж пробу вноситься розчин солянокислого двохлористого олова (визначаємо вміст органічної ртуті).

4.3.4. Дослідження різних видів пробопідготовки (автоклавирування, кип'ятіння з кислотами і окислювачами, сухе озоління)

У процесі розробки методу диференціального визначення різних форм ртуті ми зіткнулися з необхідністю вирішувати проблеми пробопідготовки зразків для аналізу і розглядати питання удосконалення існуючого апаратурного забезпечення.

Різноманітні аспекти підготовки проби до аналізу на вміст ртуті широко освітлені в літературі [281]. Проте практика рутин-

них аналізів вимушує вирішувати задачі, відповіді на які нам не вдалося знайти в літературних джерелах.

Так, більшість методик рекомендує розкласти проби біологічного походження шляхом мокрого озоління мінеральними кислотами (сірчаною, азотною, соляною, хлорною) у присутності окислювачів (перманганату калію, хлорату калію, перекису водню, біхромату калію і ін.) для запобігання відновлення і втрат ртуті. При цьому сам процес озоління проводиться, як правило, кип'ятінням в колбі на відкритому вогні до закінчення розкладання і розчинення твердих тканин. Мокре озоління в автоклаві авторами вітається, але не вважається обов'язковим.

Нами ж в при проведенні пробопідготовки численних зразків біологічного походження було відмічено і потім доведено експериментально, що при мокрому озолінні без використання автоклава проби з високим вмістом білків (кров і її похідні, тканини тваринного походження) розкладаються не повністю і не достатньо. Розкладання білків в цих умовах протікає головним чином по шляху гідролізу. Не дивлячись на прийнятний зовнішній вигляд (прозорий розчин без осаду і опалесценції) такі гідролізати містять значні кількості поліпептидних і олігопептидних ланцюжків, білків і амінокислот, що не розклалися, які утворюють з іонами ртуті міцні комплекси і аддукти. Зв'язана в такі комплекси ртуть випадає з подальшого процесу визначення, що веде до заниження результатів аналізу (від 2 % до 60 %). При озолінні в автоклаві розкладання білків не обмежується лише гідролізом, а йде до повного окислення всіх органічних речовин.

Таким чином, ми встановили, що при дослідженні вмісту ртуті у зразках, які мають велику кількість білків, використання автоклава в процесі пробопідготовки необхідне.

Далі, нами було встановлено, що, всупереч твердженням [289], у процесі мокрого озоління зразків біологічного походження в тефлоновому автоклаві ($t = 225\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 години, середовище 57 %-ної азотної кислоти) відбувається часткова втрата ртуті за рахунок абсорбції її іонів матеріалом тефлонового стаканчика (контейнера), з яким дотикається проба. Причиною цього явища є зміна структури тефлону при нагріванні вище $200\text{ }^{\circ}\text{C}$,

коли збільшується пористість полімерної маси, полімерна маса розм'якшується і набуває властивості молекулярного сита.

Побічним ефектом названого процесу служить забруднення проб раніше абсорбованою тефлоном ртуттю. Такий ефект «пам'яті» тефлону описаний для деяких інших металів, і як засіб боротьби з цим явищем рекомендовано після кожного сеансу озоління двічі витримувати автоклав протягом години в гарячому стані із завантаженою в нього чистою азотною кислотою.

Проте такий рецепт не усуває основного недоліку методики — втрат ртуті при озолінні. Крім того, повторне двократне нагрівання автоклава є неекономічним і забірає багато часу (особливо з урахуванням часу, необхідного для нагрівання і охолодження посудин), що веде в цілому до значного зниження експресності всього методу визначення ртуті.

Проблема була нами вирішена шляхом заміни тефлогового контейнера на кварцовий або пірексовий, для чого ми використовували відповідно кварцові і пірексові стаканчики місткістю 25 мл чеського виробництва. Автор [282] стверджує, що скляний посуд може бути джерелом забруднення досліджуваної проби ртуттю; в нашому випадку ми цього не спостерігали.

Позначені вище прийоми техніки аналізу були застосовані на практиці у ряді досліджень, а саме:

- при моніторингу працівників ОГТС (два обстеження; досліджувалася сеча на вміст важких металів);
- при дослідженнях повітря робочої зони на забруднення ртуттю різних підприємств і установ (7 досліджень);
- при аналізі біосубстратів пацієнтів, направлених до нас обласним центром профпатології і іншими лікувальними установами, на вміст ртуті та інших важких металів (236 осіб, досліджувалися кров, сеча, волосся, нігті);
- при санітарно-гігієнічній експертизі продуктів харчування.

Систематизація досвіду, отриманого в ході досліджень и розробки методу диференційного визначення різних форм ртуті, дозволила скласти схему відбору, зберігання і підготовки різних об'єктів аналізу (табл. 21).

Таблиця 21
Запропонована нами схема відбору, зберігання і підготовки проб різних об'єктів аналізу на вміст ртуті

Об'єкт	Задача аналізу	Рекомендації
Природна вода	Визначення загального вмісту ртуті	Відбір проб проводиться в поліетиленовий або поліетилентерфталатний посуд; проба консервується азотною кислотою з розрахунку 5 мл 57 %-ної HNO_3 на 1 л води; може зберігатися при кімнатній температурі до 1 місяця. Безпосередньо перед аналізом проба розбавляється 57 %-ної HNO_3 удвічі і доводиться до кипіння для руйнування зв'язаних форм ртуті, а також комплексів фульво- і гумінових кислот.
	Визначення вмісту окремих форм ртуті	Відбір проб проводиться в поліетиленовий або поліетилентерфталатний посуд; проба не консервується кислотами або окислювачами (щоб уникнути руйнування органічних сполук ртуті). Зразок пускається в аналіз максимально швидко; при необхідності тривалого транспортування або зберігання пробу слід заморозити.
Атмосферне повітря	Визначення загального вмісту ртуті	Кількісне поглинання ртуті із повітря відбувається при барботуванні в 0,3 %-ний розчин перманганату калію в 10 %-ній H_2SO_4 . Швидкість прокачування повітря через поглинальний прилад з пористою пластикою № 1 або № 2 не повинна перевищувати 0,5 л/мін.
	Визначення вмісту окремих форм ртуті	Поглиналий розчин можна зберігати до двох тижнів в темноті. Методика визначення вмісту окремих форм ртуті в атмосферному повітрі нами не розроблялася.
ґрунт і донні відкладення	Визначення загального вмісту ртуті	Зразки ґрунту можуть зберігатися в будь-якому чистому герметично закритому посуді. Встановлено, що при зберіганні в поліетиленових пакетах може відбуватися втрата ртуті. Розкладання ґрунту в процесі прободіготовки — найскладніший процес, здатний привести як до втрат визначуваного елементу, так і до забруднення зразка.
		ПЕРЕВЕДЕННЯ в розчин мінеральних кристалічних складових ґрунту (пісок, каміння) вимагає попереднього розтирання в агатовій ступці і тривалого кип'ятіння з сірчаною, хлорною, азотною або плавиковою кислотами або з їх комбінацією. Слід звернути найбільш увагу на чистоту реактивів. При іншому підході можливе визначення вмісту рухомої ртуті (без розчинення інертних кристалічних складових).

Об'єкт	Задача аналізу	Рекомендації
Кров	Визначення вмісту окремих форм ртуті	Щоб уникнути взаємоперетворення форм ртуті зразки ґрунту і донних відкладень слід аналізувати негайно або заморозити пробу. Процеси метилювання Hg в зразках донних відкладень йдуть величезною швидкістю. Проба ділиться на дві частини, одна з яких аналізується на вміст загальної ртуті, інша піддається екстракції диметилсульфоксидом. Екстракт аналізується на вміст органічних форм ртуті. При цьому з аналізу випадають кристалічні інертні складові ґрунту, проте вони зазвичай не містять органічних сполук.
	Визначення загального вмісту ртуті	Кров відбирається в пластиковий одноразовий шприц. В закритому шприці кров можна берегти достатньо довго при кімнатній температурі, єдина складність полягає в тому, що при тривалому зберіганні кров згортається, розшаровується і важко витягується із шприца. В цьому випадку денце шприца з голкою слід відрізати. Може озоллення крові проводиться обов'язково в автоклаві в атмосфері азотної кислоти при температурі 150 °С протягом двох годин. При витяганні з автоклава розчин необхідно розбавити удвічі бідистильованою водою.
	Визначення вмісту окремих форм ртуті	Заповнений кров'ю шприц або пробірка з фракціями крові, що найшвидше вводяться в аналіз, до аналізу зберігаються в холодильнику. До 2,0 см ³ проби додають 18 см ³ 3,0 % розчину азотної кислоти, перемішують до повного згортання крові і гомогенізують за допомогою мікроподрібнювача тканин протягом 5 хвилин.
Сеча	Визначення загального вмісту ртуті	Проба сечі підкидається соляною, сірчаною або оцтовою кислотою до концентрації 0,1 моль/л. При цьому сеча зберігається не довше, ніж з неї почне випадати осад (як правило, не довше за дві доби). Може озоління сечі проводиться аналогічно такому для крові.
	Визначення вмісту окремих форм ртуті	Для аналізу потрібні 5-10 см ³ сечі, мінімально необхідний об'єм проби для аналізу складає 1 см ³ . Для відбору проб в експедитивних умовах в поліетиленові мікропробірки з пробкою місткістю 1,5 см ³ заздалегідь вносять 0,01 см ³ 57 %-ної азотної кислоти, щільно закривають і доставляють в досліджуваний регіон. На місці додають 1 см ³ сечі, щільно закривають пробкою і до проведення аналізу зберігають в холодильнику.

Об'єкт	Задача аналізу	Рекомендації
Волосся	Визначення загального вмісту ртуті	Відбір волосся (0,2-1,0 г) проводять з різних ділянок голови. При цьому для діагностики хронічної інтоксикації відбираються пасма максимальної довжини, у разі діагностики гострого отруєння аналізу піддають прикореневу частину волосся. Зразки волосся зберігають в паперових конвертах. Термін зберігання не обмежений. У автоклав завантажують 20 см ³ 57 %-ної азотної кислоти і наважку проби у ірексовому (кварцовому) стаканчику. Автоклав нагрівають до (200-250) °С і витримують (1,5-2) години. Автоклаву дають охолонути, після чого його розкривають, розчин з стаканчика переносять в градуйовану пробірку і розбавляють бідистильованою водою удвічі.
	Визначення вмісту окремих форм ртуті	Методика визначення вмісту окремих форм ртуті в ектодермальних тканинах нами не розроблялася.
	Визначення загального вмісту ртуті	Відбір проб альвеолярної вологи проводять в модернізований полінах Полежаєва, поміщений в суміш льоду з хлористим натрієм для повнішої конденсації. Волога відбирається протягом (20-25) хвилин при нефорсованому диханні до досягнення необхідного об'єму (1,5-2,0) см ³ . Може зберігатися в замороженому вигляді в захищеному від світла місці.
Біологічні тканини, патологоанатомічні матеріали	Визначення загального вмісту ртуті	Проби патологоанатомічного матеріалу відбираються співробітниками патологоанатомічних служб відповідно до загальноприйнятих методик і доставляються в лабораторію в замороженому вигляді. Мінімально необхідна маса проби для аналізу складає 0,5 г (бажано 5-10 г). Мінералізацію проб проводять в автоклаві при 150 °С в атмосфері азотної кислоти. Час пробопідготовки може бути різним — м'які тканини повністю озгаються за (1,5-2,0) години, тверді (кістки, зуби) — до 4 годин.
	Визначення вмісту окремих форм ртуті	До проведення аналізу проби слід зберігати в холодильнику. До 2,0 г тканини додають 18,0 см ³ 3 % розчину азотної кислоти і гомогенізують за допомогою мікроподрибнювача тканин протягом 5 хвилин.

Таблиця 22

Залежність довірчої абсолютної похибки вимірювань від масової концентрації загальної ртуті

Масова концентрація загальної ртуті, мкг/л	Довірча абсолютна похибка вимірювань ($\pm \Delta$), мкг/л ($P = 0,95$)
0,01	0,007
0,03	0,010
0,04	0,008
0,05	0,009
0,1	0,014
0,3	0,021
0,5	0,025
0,7	0,029
1,0	0,062

4.3.5. Обробка результатів.

Дослідження метрологічних характеристик показали, що розроблений метод цілком забезпечує вимірювання масової концентрації загальної ртуті в питних, природних і очищених стічних водах з довірчими абсолютними похибками вимірювань (при довірчій вірогідності $P = 0,95$), що не перевищують значень, приведених в табл. 22.

Таблиця 23

Метрологічні характеристики методу

Масова концентрація загальної ртуті, мкг/л	Норматив оперативного контролю повторюваності r , мкг/л ($P = 0,95$; $n = 2$)	Норматив оперативного контролю відтворюваності R , мкг/л ($P = 0,95$; $m = 2$)	Норматив оперативного контролю точності K , мкг/л ($P = 0,95$)
0,01	0,005	0,010	0,007
0,03	0,008	0,013	0,010
0,04	0,009	0,015	0,008
0,05	0,010	0,017	0,009
0,1	0,017	0,023	0,014
0,3	0,022	0,027	0,021
0,5	0,024	0,030	0,025
0,7	0,036	0,045	0,029
1,0	0,061	0,077	0,062

Знайдене значення вмісту ртуті визнають за достовірне, якщо відмінність між результатами двох паралельних вимірювань не перевищує значення нормативу оперативного контролю повторюваності r , приведеного в табл. 23.

За результатами розробки даного методу підготовлені «Методичні вказівки по визначенню ртуті в біологічному матеріалі, атмосферному повітрі, питній воді, продуктах харчування і об'єктах навколишнього середовища» [94], які можуть бути використані в лабораторіях НДІ, контрольних лабораторіях медичного і санітарно-епідеміологічного профілю.

РОЗДІЛ 5. ТОКСИЧНІСТЬ РІЗНИХ ФОРМ РТУТІ ТА ЇХ ГІГІЄНІЧНА ЗНАЧИМІСТЬ

Нами було вивчено особливості токсикокінетики і токсикодинаміки різних форм та типів сполук ртуті (дві органічні (етилмеркурхлорид і тімеросал) та чотири неорганічні (хлорид, нітрат, ацетат і фосфат)) на експериментальних моделях, виділення чутливих та інформативних біомаркерів ртутної інтоксикації для їх подальшого використання у профілактичній токсикології і практиці державного санепіднагляду.

Вирішення поставленої задачі було здійснено на двох типах експериментальних моделей в дослідях *in vitro* на прикладі альбуміну сироватки крові і культури клітин, а також на білих щурах в дослідженнях *in vivo*.

5.1. Модельні дослідження *in vitro*

5.1.1. Вивчення зв'язування іонів Hg^{2+} у біологічному середовищі

Відомо [283], що на відміну від лужних металів, які не схильні до комплексоутворення і існують у тканинах тільки у вигляді однозарядних іонів, від лужноземельних металів і магнію, які знаходяться у біосередовищах переважно у вигляді аквакомплексів або нерозчинних неорганічних солей (фосфати, фториди), іони перехідних, в тому числі важких металів в організмі знаходяться переважно у зв'язаному вигляді. Вони

Таблиця 24

Визначення кількості ртуті в надосадовій рідині після видалення білка в залежності від кількості внесеної в систему ртуті (вага БСА = 4 мг, рН 4,5, кип'ятіння; $n = 3$, $P = 0,95$)

№ пробірки	Внесено ртуті, мкг	Знайдено ртуті в надосадочній рідині, мкг	Відносне стандартне відхилення, S_r
1	0,00	0,0197	0,0036
2	0,01	0,0273	0,0596
3	0,10	0,0167	0,0271
4	1,00	0,0250	0,0167
5	10,0	0,0647	0,0146
6	100,0	—	—

Таблиця 25

Вміст ртуті в білковому осадку після денатурації білку
(маса БСА = 4 мг, рН 4,5, кип'ятіння; $n = 3$, $P = 0,95$)

№ пробірки	Внесено ртуті, мкг	Знайдено ртуті в білковому осаді, мкг	Відносне стандартне відхилення, S_r
1	0,00	0,0109	0,0117
2	0,01	0,0153	0,0092
3	0,10	0,0970	0,0032
4	1,00	0,9941	0,0022
5	10,0	—	—

утворюють більш-менш тривкі комплекси і аддукти з білками, амінокислотами, вуглеводнями, іншими органічними та неорганічними лігандами, а також з молекулами розчинника.

Поява іону перехідного металу в біологічному середовищі у вільній формі можлива лише на короткий час в результаті розпаду комплексу, обумовленого термодинамічними або хімічними причинами. Таким чином, концентрація вільних іонів перехідних металів обумовлена відносною стійкістю комплексів, в яких пов'язані ці метали.

Нами був проведений експеримент для вирішення питання щодо повноти і тривкості зв'язування іонів ртуті (Hg^{2+}) у модельному середовищі, що вміщує білок, — водному розчині бичого сироватного альбуміну (БСА). Результати вимірювань представлені в табл. 24.

Як можна бачити з даних табл. 24, знайдена в надосадочній рідині кількість ртуті практично не залежить від того, скільки її було внесено в систему спочатку, і визначається головним чином рівнем чистоти реактивів. Це підтверджує тезис про те, що внесена в пробу ртуть цілковито кількісно зв'язується з білком і під час денатурації осаджується разом з ним. Прочерки в останньому рядку обумовлені тою обставиною, що в присутності надлишку ртуті альбумін втрачає здатність до коагуляції при підвищенні температури.

Відомо [284], що молекула альбуміну містить лише одну вільну меркаптогрупу, яка здатна безпосередньо зв'язуватися з іоном ртуті з утворенням тривкого зв'язку $Hg-S$. Крім того, в молекулі альбуміну налічується 17 дисульфідних зв'язків, які

Таблиця 26

Вміст ртуті у надосадовій рідині після денатурації білку в залежності від кількості внесеної в систему ртуті (маса БСА = 4 мг, рН 4,5, денатурація кислотою; $n = 3$, $P = 0,95$)

№ пробірки	Внесено ртуті, мкг	Знайдено ртуті в надосадовій рідині, мкг	Відносне стандартне відхилення, S_r
1	0,00	0,0202	0,0341
2	0,01	0,0516	0,0306
3	0,10	0,0423	0,0228
4	1,00	0,0684	0,0161
5	10,0	0,2197	0,0129
6	100,0	0,3335	0,0055

підтримують третичну структуру білку. Ми припускаємо, що зі зростанням концентрації ртуті метал зв'язується переважно з вільними меркаптогрупами. Після перевищення стехіометричного співвідношення Hg: БСА = 1: 1 (що відповідає внесенню 12 мкг Hg на 4 мг БСА) починають розриватися дисульфідні зв'язки, що й приводить до порушення процесу коагуляції білку. Звичайно, не можна не приймати до уваги можливість утворення хелатних зв'язків, а також донорно-акцепторної взаємодії з іншими функціональними групами, які входять до складу білкової молекули.

Для перевірки висновку щодо кількісного зв'язування ртуті білком було проаналізовано на її вміст білкові осадки. Для цього відділені центрифугуванням і промиті білкові фракції розміщували в автоклаві з азотною кислотою і піддавали мокрому озолінню при температурі 225 °С протягом 2 годин. Отримані розчини аналізували на вміст ртуті. Результати представлені в табл. 25.

Результати аналізу підтверджують зроблений вище висновок про те, що ртуть практично повністю зв'язується з білком незалежно від внесеної кількості Hg. Прочерки в останньому рядку таблиці обумовлені тою обставиною, що аналіз зразків з таким високим вмістом ртуті (10 мкг) виявився технічно не можливим в умовах досліджу.

Нами було висунуто припущення, що така значна ступінь сорбції ртуті білком може спостерігатися лише у слабокислих розчинах. У дуже кислому середовищі значення констант

стійкості комплексів ртуті повинні зменшуватися. Тому в системі буде підвищуватися доля вільних іонів металу. З метою перевірки вказаної гіпотези було повторено розглянутий вище дослід з тою відмінністю, що стадія денатурації білку моделювалася не термодеструкцією, а шляхом створення дуже кислого середовища. Для цього після поєднання розчинів білку та солі ртуті, перемішування і експонування на протязі 10 хвилин у пробірки вносили по 2 мл 30 %-го розчину ТХУ. Осадок білку відділяли від надосадової рідини центрифугуванням, після чого проводили аналіз останньої на вміст ртуті. Результати аналізу представлені в табл. 26.

Наведені дані показують, що при денатурації білку через внесення в систему сильної кислоти, в надосадовій рідині дійсно виявляються більш високі, у порівнянні з термічною деструкцією, рівні ртуті. Основною причиною підвищення концентрації ртуті в надосадовій рідині найбільш вірогідно слід вважати зменшення величини констант тривкості комплексів і аддуктів металу з органічними лігандами при зниженні рН.

Втім, слід звернути увагу на той факт, що навіть в дуже сильно кислотному середовищі ступінь сорбції ртуті білком є дуже високою. Особливо чітко цей феномен просліджується при високих концентраціях металу, коли систематичні похибки результатів визначення, наприклад, такі, що обумовлені обмеженістю чистоти реактивів, маскуються загальним високим рівнем ртуті. Саме в цих випадках можна бачити, що в надосадовій рідині присутня лише незначна частка доданого металу.

В подальших дослідях необхідно було відповісти на такі питання: Наскільки ртуть, що сорбована білком, зберігає свої хімічні (наприклад, відновно-окислювальні) властивості? Наскільки вона, після зв'язування з органічними лігандами, залишається доступною для взаємодії з іншими речовинами? Для того, щоб оцінити реакційну здатність іонів ртуті, зв'язаних з білком, нами у розбавлений розчин БСА (0,5 мг/мл, рН 4,5) було внесено сіль ртуті (кінцева концентрація 10,0 мкг/л), а після цього спробували, не осаджуючи білок, провести в тому ж розчині реакцію відновлення ртуті двоохлористим оловом.

Реакцію проводили у реакційній камері модифікованого

аналізатора ртуті «Юлія-2», що давало змогу безпосередньо детектувати утворювану металеву ртуть у реакторі. Як показали проведені дослідження, ртуть в реакторі не відновлюється або майже не відновлюється. Зареєстрований аналітичний сигнал показав наявність тільки 3,5 нг елементарної ртуті, тобто на рівні природного вмісту в пробі.

Проведений експеримент показав, що ртуть в середовищі, яке містить білок, зв'язана повністю і вельми міцно. Сорбційна місткість альбуміну по відношенню до іонів Hg^{2+} вкрай висока: навіть при масовому співвідношенні Hg : БСА = 1: 40, що відповідає 7 атомам ртуті на одну молекулу альбуміну. Насичення сорбенту не спостерігається.

Зниження значення рН середовища не міняє, по суті, загальної картини зв'язування. Іони ртуті, сорбовані на поверхні білкової молекули, втрачають свою реакційну здатність, зокрема здатність відновлюватися двохлористим оловом до елементарного стану. Звідси витікає важливий практичний висновок: при аналізі біоб'єктів на вміст ртуті методом «холодної пари» необхідно на стадії пробопідготовки ретельно проводити озоління зразків, доводячи його до кінця, оскільки навіть незначна присутність речовин білкової природи здатна зв'язати іони ртуті і виключити їх з аналізу.

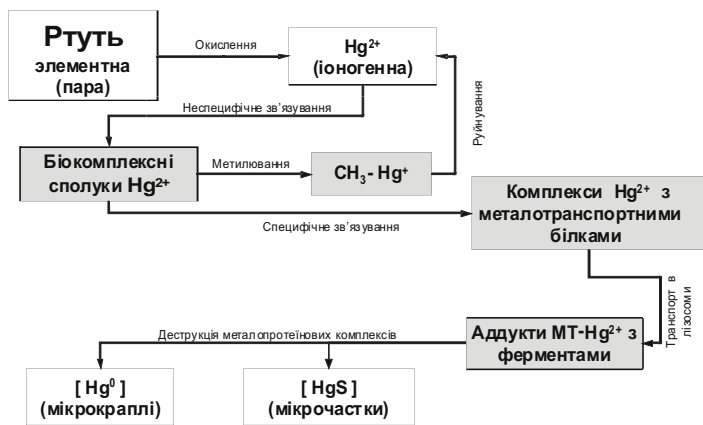


Рис. 19. Деякі шляхи біотрансформації ртуті в організмі.

5.1.2. Дослідження процесу метилювання ртуті в організмі

В літературі накопичуються дані щодо біотрансформації ртуті, яка надходить до організму у вигляді неорганічної або металевої форми, в органічні форми з утворенням її монометил- та диметилпохідних [285]. Цей процес особливо притаманний морським риbam, в організмі яких більш ніж 85 % всієї ртуті знаходиться у метильованій формі [85].

З другого боку, автори [177] вказують на те, що після експозиції щурів органічною формою ртуті (монометилмеркур-хлоридом) з сечею і калом елімінуються неорганічні форми ртуті.

Це може свідчити про існування в живому організмі різноспрямованих процесів: з одного боку, процесів метилювання неорганічної ртуті, і процесів деметилювання органічної ртуті — з другого боку (рис. 19). Подібні процеси, що зумовлюються мікроорганізмами, відомі і описані для донних відкладень прісноводних водоймищ. Докладного вивчення переходу органічної ртуті в неорганічну і назад для організмів теплокровних в літературі не знайдено.

Оскільки процеси, відповідальні за такий перехід, мають важливе значення для питання про токсикологію форм ртуті, нами проведений експеримент на білих щурах з метою вивчення біотрансформацію органічної ртуті в неорганічну і навпаки в живому організмі.

В досліді було використано три групи тварин (білі безпородні щури, самці, вага від 180 до 210 г). Першу групу (12 тварин) експонували неорганічною ртуттю (HgCl_2 , 5,0 мг/кг у перерахунку на метал), другу групу (також 12 тварин) експонували органічною ртуттю ($\text{C}_2\text{H}_5\text{HgCl}$, 5,0 мг/кг у перерахунку на метал), третя група (3 тварини) була контрольною.

Виведення тварин із досліді проводили по три особи із першої та другої групи через 2 години, 8 годин, 24 години та 48 годин після експозиції (внутришлунково). У всіх тварин відразу після декапітації відбирали печінку та головний мозок і аналізували на вміст роздільно органічної та неорганічної форм ртуті.

Визначення органічної і неорганічної форм ртуті проводили на модифікованому аналізаторі ртуті «Юлія-2» по розробле-

ному нами методу диференційованого визначення органічної і неорганічної форм ртуті [94].

Результати визначення представлені в табл. 27.

Як можна бачити з даних, представлених у таблиці, при гострому отруєнні будь-яким з представлених експозиційних

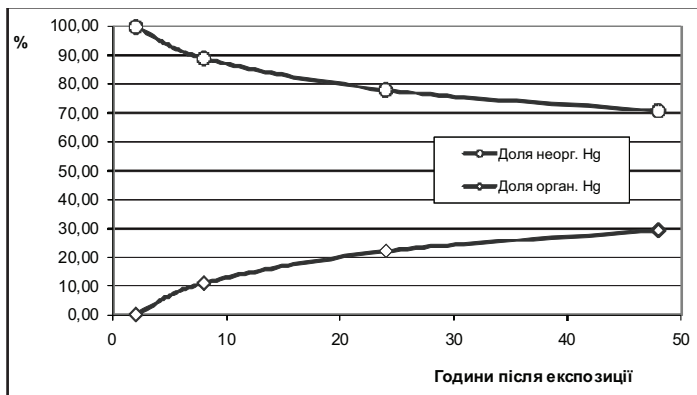


Рис. 20а. Динаміка зміни масових часток органічної і неорганічної ртуті в печінці щурів залежно від часу після експозиції неорганічними сполуками ртуті.

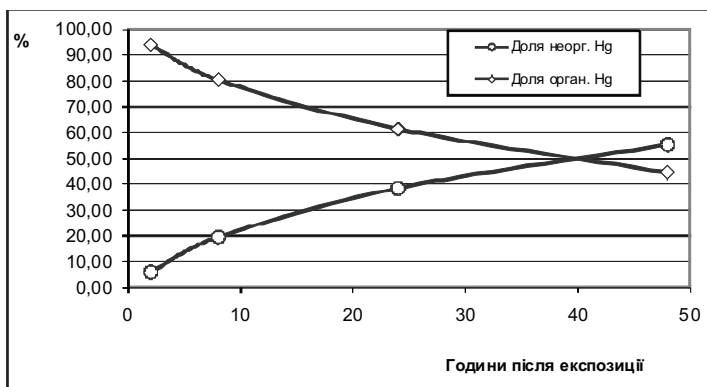


Рис. 20б. Динаміка зміни масових часток органічної і неорганічної ртуті в печінці щурів залежно від часу після експозиції органічними сполуками ртуті.

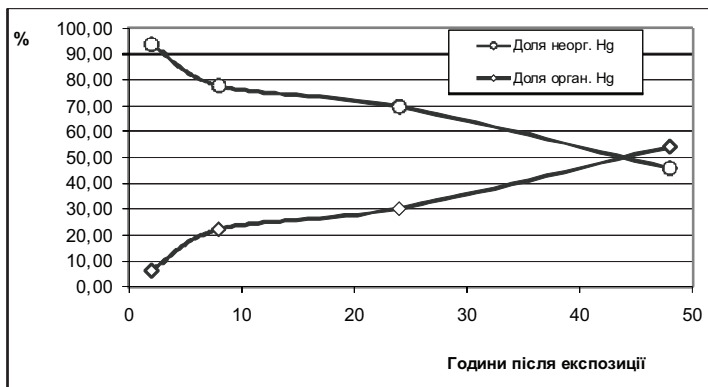


Рис. 20в. Динаміка зміни масових часток органічної і неорганічної ртуті в головному мозку щурів залежно від часу після експозиції неорганічними сполуками ртуті.

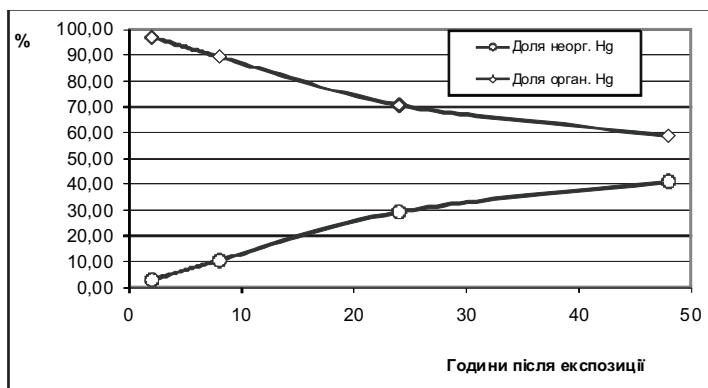


Рис. 20г. Динаміка зміни масових часток органічної і неорганічної ртуті в головному мозку щурів залежно від часу після експозиції органічними сполуками ртуті.

агентів вміст як органічної, так і неорганічної ртуті і в печінці, і в головному мозку монотонно збільшується. За інших рівних умов загальний вміст ртуті в печінці вище, ніж в мозку. Проте співвідношення між рівнями органічної і неорганічної ртуті в цих органах відрізняється і, більш того, змінюється в часі. Наглядно динаміка таких змін представлена на рис. 20.

З рис. 20 можна бачити, що введена в організм тварини

Таблиця 27

Вміст органічної і неорганічної ртуті в печінці щурів після експозиції етилмеркурхлоридом та сулемою (5 мг/кг в перерахунку на метал)

Експозиц. агент	Час	Знайдене Hg, мкг/г			
		Печінка		Головний мозок	
		Орг. Hg	Неорг. Hg	Орг. Hg	Неорг. Hg
HgCl ₂	Через 2 ч	0,019 ± 0,001	8,216 ± 0,153	0,004 ± 0,001	0,054 ± 0,002
	Через 8 ч	2,756 ± 0,052	22,068 ± 0,492	0,039 ± 0,001	0,135 ± 0,003
	Через 24 ч	7,582 ± 0,124	26,766 ± 0,506	0,086 ± 0,002	0,198 ± 0,005
	Через 48 ч	15,664 ± 0,292	37,756 ± 0,671	0,266 ± 0,005	0,225 ± 0,005
C ₂ H ₅ HgCl	Через 2 ч	2,941 ± 0,056	0,189 ± 0,004	0,117 ± 0,003	0,004 ± 0,001
	Через 8 ч	9,353 ± 0,203	2,271 ± 0,042	0,306 ± 0,007	0,036 ± 0,001
	Через 24 ч	16,31 ± 0,341	10,205 ± 0,208	1,045 ± 0,019	0,432 ± 0,010
	Через 48 ч	25,574 ± 0,568	31,832 ± 0,529	2,739 ± 0,056	1,91 ± 0,043

неорганічна ртуть частково перетворюється в органічні форми, а після введення органічної ртуті в органах виявляються неорганічні її сполуки. Можна говорити про існування динамічної рівноваги між цими двома формами. Причому константа рівноваги залежить від локалізації процесу: в печінці вміст неорганічних форм в ліміті прагне до 65 %, а в головному мозку — до 40 %. Це може пояснюватися ліпофільністю органічних сполук ртуті, які, будучи на відміну від неорганічних жиророзчинними, набагато легше долають гематоенцефалічний бар'єр.

5.2. Дослідження in vivo

5.2.1. Дослідження розподілення ртуті в органах при експозиції різними формами елементу

Дослідження розподілення ртуті в органах експериментальних тварин при експозиції різними її формами проведено в досліді на білих безпородних щурах-самцях масою 185-210 г. В

Таблиця 28

Вміст ртуті в органах білих щурів після експозиції різними сполуками ртуті (0,1 мг Нg на кг; 30 днів; пероральний; n = 3; P = 0,95)

Токсичний агент	Вміст в тканині, мкг/г (по металу)						
	Печінка	Нирки	Головний мозок	Селезінка	Серце	Кров	Стегнова кістка
Етилмеркурхлорид	4,44 ± 0,11	23,31 ± 0,38	3,05 ± 0,06	4,11 ± 0,10	1,23 ± 0,03	0,19 ± 0,01	0,08 ± 0,01
Тимеросал	4,58 ± 0,10	19,13 ± 0,32	2,56 ± 0,06	4,04 ± 0,07	0,94 ± 0,02	0,16 ± 0,01	0,07 ± 0,01
Хлорид ртуті	3,83 ± 0,07	13,01 ± 0,23	0,28 ± 0,01	2,70 ± 0,06	0,77 ± 0,02	0,12 ± 0,01	0,06 ± 0,01
Нітрат ртуті	4,23 ± 0,10	13,81 ± 0,29	0,30 ± 0,01	3,00 ± 0,07	0,84 ± 0,02	0,13 ± 0,01	0,07 ± 0,01
Фосфат ртуті	4,31 ± 0,08	15,47 ± 0,25	0,30 ± 0,01	3,10 ± 0,07	0,89 ± 0,02	0,13 ± 0,01	0,07 ± 0,01
Ацетат ртуті	3,61 ± 0,08	12,36 ± 0,22	0,26 ± 0,01	2,54 ± 0,05	0,71 ± 0,02	0,11 ± 0,01	0,06 ± 0,01
Контр. група	0,12 ± 0,01	0,14 ± 0,01	0,07 ± 0,01	0,08 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,01

досліді використано 21 щура — 7 груп по 3 особи. Кожну групу експонували розчинами етилмеркурхлориду, тимеросалу, хлориду, нітрату, фосфату і ацетату ртуті (II) відповідно. Сьома група була контролем.

Експозицію здійснювали внутришлунково із розрахунку 0,1 мг/кг протягом 30 днів 6 разів на тиждень. Після закінчення експозиції здійснювали декапітацію тварин і відбирали печінку, нирки, головний мозок, селезінку, серце, кров і стегнову кістку для дослідження на вміст ртуті.

Аналіз на вміст ртуті здійснювали відповідно до Методичних вказівок МВ 10.1-115-2005 «Визначення вмісту ртуті в об'єктах навколишнього середовища і біологічних матеріалах» [91].

Результати аналізів представлені в табл. 28.

Дані табл. 28 показують, що:

1. При субхронічній експозиції будь-якою формою ртуті основ-

ним депо цього металу служать нирки і печінка. Накопичення Hg в крові і депонування в кістковій тканині практично не відбувається.

2. Помітних відмінностей в накопиченні ртуті при експозиції неорганічними її похідними не спостерігається. Аналогічні відмінності при експозиції органічними сполуками ртуті також невеликі.
3. Спостерігається помітна різниця в накопиченні між органічними і неорганічними сполуками. У разі використання органічних експозиційних агентів збільшується накопичення ртуті в нирках, головному мозку і селезінці. Зміни в накопиченні металу в печінці, крові і в кістковій тканині неістотні.

Із табл. 28 можна побачити, що найбільша концентрація ртуті в усіх випадках виявляється в нирках. Рівні вмісту металу в печінці в 3-5 разів менше. Проте якщо взяти до уваги масу органів (табл. 29) і перерахувати на загальний вміст ртуті в органі, то розподілення ртуті в організмі виглядатиме таким чином (табл. 30):

З табл. 30 можна бачити, що накопичення ртуті в печінці, якщо розраховувати на орган в цілому, перевищує такий показ-

Таблиця 29

Середні маси органів білих щурів після експозиції різними сполуками ртуті (0,1 мг Hg на кг; 30 днів; пероральний; $n = 3$; $P = 0,95$)

Токсичний агент	Середня маса органу, г				
	Печінка	Нирки	Головний мозок	Селезінка	Серце
Етилмеркурхлорид	10,02 ± 0,93	1,46 ± 0,14	1,8 ± 0,12	0,8 ± 0,07	0,76 ± 0,06
Тимеросал	9,77 ± 0,87	1,47 ± 0,13	1,95 ± 0,15	0,74 ± 0,05	0,92 ± 0,08
Хлорид ртуті	9,91 ± 0,77	1,65 ± 0,12	1,69 ± 0,15	0,8 ± 0,05	0,79 ± 0,05
Нітрат ртуті	8,99 ± 0,86	1,6 ± 0,10	1,8 ± 0,12	0,75 ± 0,06	0,78 ± 0,05
Фосфат ртуті	9,63 ± 0,74	1,68 ± 0,13	1,93 ± 0,16	0,73 ± 0,06	0,89 ± 0,06
Ацетат ртуті	9,72 ± 0,66	1,62 ± 0,10	1,89 ± 0,14	0,73 ± 0,07	0,91 ± 0,08
Контр. група	9,05 ± 0,86	1,42 ± 0,11	1,65 ± 0,15	0,7 ± 0,06	0,76 ± 0,07

Таблиця 30

Загальний вміст ртуті в органах білих щурів після експозиції різними сполуками ртуті (0,1 мг Hg на кг; 30 днів; пероральний; $n = 3$; $P = 0,95$)

Токсичний агент	Вміст в органах, мкг (по металу)				
	Печінка	Нирки	Головний мозок	Селезінка	Серце
Етілмеркурхлорид	44,43 ± 0,81	34,10 ± 0,69	5,51 ± 0,10	3,31 ± 0,07	0,94 ± 0,02
Тімеросал	44,81 ± 0,92	28,20 ± 0,45	4,99 ± 0,10	2,98 ± 0,06	0,86 ± 0,02
Хлорид ртуті	37,98 ± 0,75	21,44 ± 0,46	0,47 ± 0,01	2,17 ± 0,04	0,61 ± 0,02
Нітрат ртуті	38,01 ± 0,84	22,11 ± 0,47	0,55 ± 0,02	2,24 ± 0,04	0,66 ± 0,02
Фосфат ртуті	41,48 ± 0,79	26,06 ± 0,56	0,58 ± 0,02	2,27 ± 0,05	0,79 ± 0,02
Ацетат ртуті	35,07 ± 0,68	20,01 ± 0,37	0,48 ± 0,01	1,85 ± 0,04	0,65 ± 0,02
Контр. група	1,09 ± 0,03	0,20 ± 0,01	0,12 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,02 ± 0,01

ник у нирках.

Слід брати до уваги той факт, що нами в даному експерименті визначався валовий вміст загальної ртуті в органах, без диференціації на органічну і неорганічну. Виходячи з набутих значень рівнів Hg в різних тканинах можна зробити висновок, що виведення ртуті з організму відбувається інтенсивніше при експозиції неорганічними сполуками Hg.

5.2.2. Вивчення кінетики перерозподілу і виведення

Важливе значення для характеристики токсикологічних властивостей того або іншого сполуки мають його токсикокінетичні параметри. Ігнорування складової часу в класичній формулі «доза-час-ефект» часто завдає шкоди виявленню суттєвого характеристик токсиканта і об'єктивних механізмів його дії.

З метою вивчення кінетики перерозподілу і виведення різних сполук ртуті нами був проведений відповідний експеримент.

У досліді використовували три групи тваринні. Перша група (15 тварин) експонувалася неорганічною ртуттю (щури, $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$) внутрішлунково, гостро — 0,1 мг/кг по металу), дру-

Таблиця 31

Залежність середнього вмісту загальної ртуті в деяких органах тварин від часу (щури, $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ внутрішлунково, гостро — 0,1 мг/кг по металу; $n = 3$; $P = 0,95$), мг/г

Орган	Час після експозиції, годин					
	0	0,5	1	2	4	8
Кров	24,2 ± 0,5	145,3 ± 3,0	270,0 ± 5,2	177,4 ± 4,1	134,1 ± 3,1	73,5 ± 1,4
Печінка	42,7 ± 0,9	86,6 ± 2,0	330,1 ± 5,8	421,0 ± 9,6	680,3 ± 12,9	973,4 ± 15,2
Нирки	86,8 ± 1,5	193,6 ± 3,4	309,1 ± 4,8	1 031,0 ± 16,1	3 713,0 ± 78,8	4 485,0 ± 95,7
Сеча	15,0 ± 0,3	14,6 ± 0,4	23,6 ± 0,5	28,9 ± 0,7	107,6 ± 1,9	195,7 ± 4,4

га група (15 тварин) піддавалася дії органічних сполук ртуті (щури, $\text{C}_2\text{H}_5\text{HgCl}$ внутрішлунково, гостро — 0,1 мг/кг по металу), третя група була контрольною.

Тварини першої і другої груп виводилися із дослідів по три тварини через 0,5, 1, 2, 4 і 8 годин після експозиції. У них, а також у тварин контрольної групи, відбиралися печінка, нирки і кров для аналізу на вміст загальної ртуті. Крім того, протягом експерименту контролювався рівень загальної ртуті в сечі.

Результати вимірювань показані в табл. 31 і 32.

Як впливає з даних табл. 31 і 32, рівні вмісту ртуті в крові починають збільшуватися одразу після моменту експозиції, досягають максимуму через 1 годину, після чого знижуються.

Таблиця 32

Залежність середнього вмісту загальної ртуті в деяких органах тварин від часу (щури, $\text{C}_2\text{H}_5\text{HgCl}$ внутрішньошлунково, гостро — 0,1 мг/кг по металу; $n = 3$; $P = 0,95$), мг/г

Орган	Час після експозиції, годин					
	0	0,5	1	2	4	8
Кров	25,3 ± 0,6	92,8 ± 1,5	220,0 ± 5,0	199,2 ± 3,4	143,7 ± 3,2	109,7 ± 2,2
Печінка	43,6 ± 1,0	170,0 ± 3,9	203,3 ± 3,4	475,4 ± 8,6	596,6 ± 10,1	872,8 ± 19,3
Нирки	84,9 ± 1,7	140,7 ± 3,3	196,7 ± 3,1	316,7 ± 7,1	2 350,0 ± 53,4	3 344,0 ± 65,6
Сеча	15,4 ± 0,4	20,1 ± 0,5	12,9 ± 0,3	22,5 ± 0,5	52,8 ± 1,0	160,0 ± 3,3

Зростання рівнів ртуті в печінці, нирках і сечі відбувається монотонно, без екстремумів, проте не відразу після експозиції, а через деякий час. Особливо наочно це видно на рис. 21а і 21б, де вміст Hg в тканинах виражений у відносних одиницях (максимальне значення прийнято за 100 %).

Приведені рисунки показують, що має місце послідовне перерозподілення ртуті в організмі: вміст її в крові зростає відразу після експозиції, вміст в печінці починає зростати через 1 годину після введення ртуті, в нирках — через 2-4 години, а в сечі — лише через 4-8 годин після введення ртуті в організм. Очевидно, що така послідовність пов'язана з механізмами активного транспорту і виведення ртуті і відображає основний шлях елімінації цього металу.

Інші спостереження, представлені в табл. 31 і 32 і на рис. 21а і 21б, говорять про те, що:

- При однаковій експозиції органічною і неорганічною ртуттю при одноразовому введенні вміст ртуті в тканинах вище у випадку неорганічної форми;
- Швидкість перерозподілення металу в організмі при експозиції неорганічною ртуттю вища, ніж при експозиції органічною.

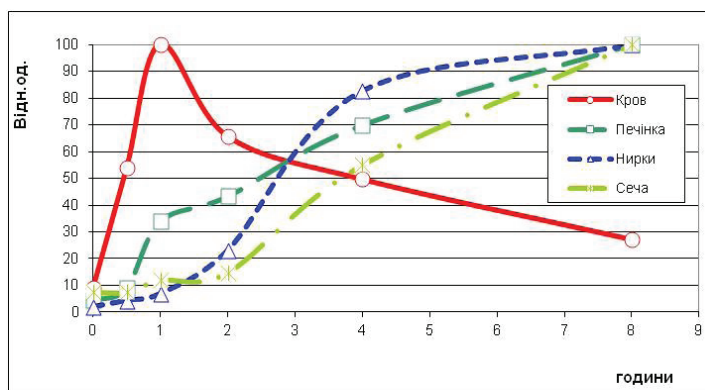


Рис. 21а. Залежність вмісту загальної ртуті в деяких органах тварин від часу (щури, Hg (NO₃)₂ внутрішлунково, гостро — 0,1 мг/кг по металу), відн.од.

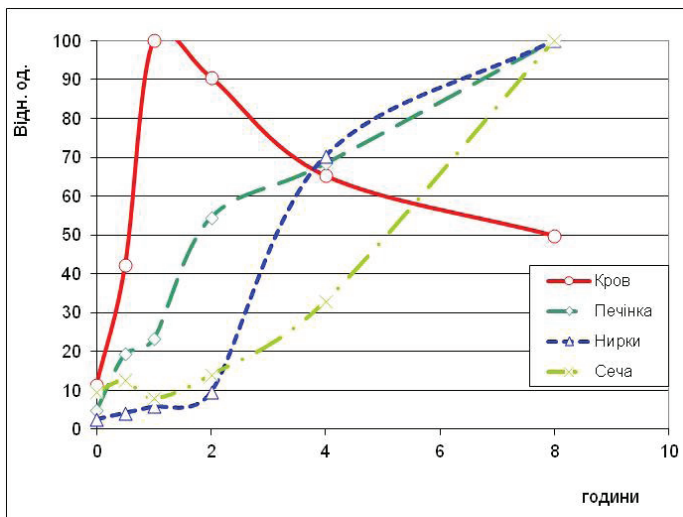


Рис. 216. Залежність вмісту загальної ртуті в деяких органах тварин від часу (щери, C_2H_5HgCl внутрішлунково, гостро — 0,1 мг/кг по металу), відн.од.

5.2.3.Токсикокінетика і токсикодинаміка кадмію і ртуті

Дослідження проводили на статевозрілих білих щурах-самцях лінії Вістар масою 220-250 г, які були розділені на чотири групи по 15 тварин в кожній. Тваринам основних груп вводили внутрішлунково $CdCl_2$ або $Hg(NO_3)_2$ в дозі 0,1 мг/кг ваги (в перерахунку на метал) протягом 30 днів 6 днів на тиждень. По 5 тварин були виведені з експерименту на 3-й, 15-й і 30-й день спостережень.

Для порівняння розподілення і накопичення ТМ в органах і тканинах лабораторні тварини піддавалися експозиції солями кадмію і ртуті в однакових умовах (вік, маса, стать, спосіб введення, доза (в перерахунку на метал), час введення), що дозволяє достатньо коректно зіставляти отримані дані.

У динаміці субхронічного експерименту у щурів, що отримували кадмій, мало місце його прогресивне накопичення в тканинах печінки, нирок і головного мозку, як це видно з даних, приведених на рис. 22.

При цьому максимальне накопичення відбувалося в нирках, де на 30 день дослідів рівень Cd зріс в 15,8 рази у порівнянні з контролем. Причому найбільше накопичення мало місце в

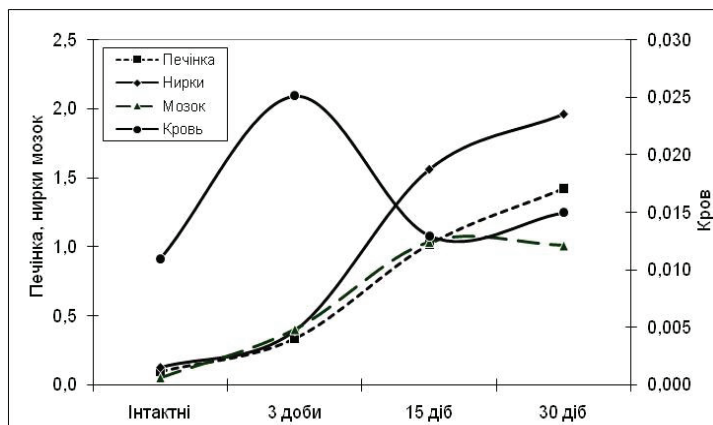


Рис. 22. Залежність середнього вмісту кадмію в різних органах щурів після початку експозиції хлоридом кадмію в дозі 0,1 мг/кг (по металу) щоденно (внутрішньошлунково) від тривалості експозиції, мкг/г.

першій половині експерименту. Протягом перших 15 діб дослідів вміст кадмію в нирках збільшився на 1,437 мкг/г (в 12,6 рази), а з 15 по 30 добу експерименту — всього на 0,401 мкг/г (в 1,3 рази).

Щодо печінки простежується та ж сама тенденція, проте абсолютні значення вмісту кадмію тут були достовірно нижчими ($p < 0,05$).

У тканинах головного мозку суттєва зміна вмісту кадмію відмічена лише в першу половину дослідів. Надалі простежується стабілізація цього показника на рівні удвічі меншому, ніж в нирках.

Таким чином, підтверджені відомі дані [286, 287] про відмінності в міжорганному розподіленні Cd, що є в літературі, а також про найвище накопичення цього металу в тканині нирок.

Рівень вмісту кадмію в крові впродовж експерименту та-

кож зазнавав істотної зміни, хоча абсолютне значення вмісту було на 2 порядки нижче, ніж в досліджених тканинах. Для порівняння динаміки змінювання концентрації Cd в крові і в органах ми зіставили кінетичні криві даного показника по крові і тканинах. Через значну різницю концентрацій металу в крові і тканинах органів вісь значень кінетичної кривої для крові взята в іншому масштабі. Як можна побачити з представлених на рис. 22 даних, максимальна концентрація Cd в крові спостерігалася на 3 добу досліді (зростання концентрації по відношенню до контролю в 2,3 рази). Надалі мало місце зниження даного показника.

При введенні ртуті експериментальним тваринам установлено, що ряд показників токсикокінетики даного металу однотипні з такими у кадмію. Як можна бачити з даних, представлених на рис. 23, кінетичні криві для ртуті повторюють багато в чому відповідні кінетичні криві для кадмію.

Зокрема, максимальне накопичення досліджуваного металу відбувалося в тканинах нирок, де вміст ртуті на 30 добу досліді збільшився в 13,7 рази по відношенню до контролю. Для всіх тканин характерне переважне накопичення ртуті в перші 15 діб досліді.

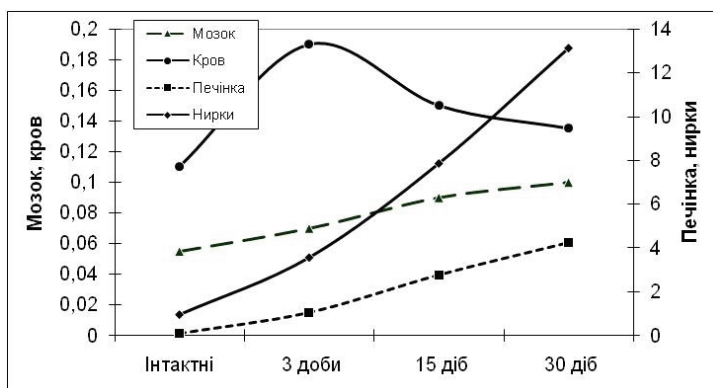


Рис. 23. Залежність середнього вмісту ртуті в різних органах щурів після введення нітрату ртуті в дозі 0,1 мг/кг (по металу) щоденно (внутрішньошлунково) від тривалості експозиції, мкг/г.

Проте при такій однотипності у спрямованості змін по абсолютних значеннях між розподіленням і накопиченням кадмію і ртуті спостерігаються істотні відмінності. Найбільш ілюстративно вони простежуються при зіставленні даних через 30 діб. Це перш за все стосується накопичення металів в нирках. При введенні щурам Cd і Hg в однакових дозах абсолютне накопичення ртуті в нирках на 30 добу дослідів було в 6,7 рази вищим, ніж кадмію, в печінці — лише в 3,0 рази вищим ніж кадмію.

Кінетика розподілення Hg в тканині мозку носить більш монотонний характер, ніж в печінці і нирках, і, крім того, з урахуванням відносно невеликої тривалості експерименту, отримані дані не дозволили встановити будь-яких суттєвих змін в процесі накопичення.

Характер змінювання вмісту у Cd і у Hg в крові був однотипним, а кількісно вміст ртуті в крові на був порядком вищим (рис. 24).

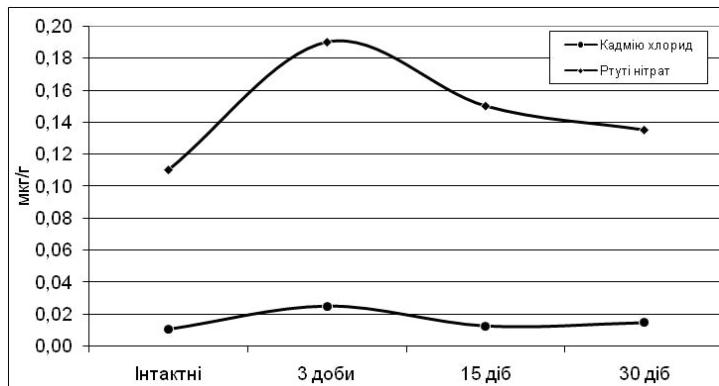


Рис. 24. Вміст металів (Cd і Hg) в крові щурів після введення в дозі 0,1 мг/кг (по металу), мкг/г

5.3. Роль металотіонеїнів при дії низьких доз кадмію та ртуті

5.3.1. Дослідження кінетики синтезу МТ при субхронічній дії низьких доз кадмію та ртуті

За численними літературними даними, солі Hg і Cd відносяться до речовин, що індукують синтез металотіонеїнів в організмі [149, 288]. Для вибору дози при дослідженні кінетики росту вмісту МТ та ВМ в органах-мішенях при дії сполук кадмію та ртуті проведено розрахунок надходження ртуті та кадмію з їжею, водою та повітрям за умови, що вміст металів у цих об'єктах перебуває на границі відповідних ГДК та МДУ. Теоретично, людина в таких умовах здатна отримати по 0,35 мг металів на добу, що відповідає приблизно 0,005 мг/кг. Для введення тваринам ми збільшили цю дозу в 20 разів, тобто вводили 0,1 мг/кг (з урахуванням короткого (30 днів) часу експерименту). Завдяки цьому вже за 30 днів експерименту нам вдалося спостерігати біохімічні зміни, що відбуваються у лабораторних тварин при дії низьких доз ртуті та кадмію. Введення металів проводили внутрішлунково, тому що при цьому способі введення максимально точно моделюється їх надходження з водою і їжею.

Не дивлячись на близьку електронну будову та основні хімічні властивості, існує певний ряд відмінностей, які забезпечують різні токсикологічні властивості сполук цих металів, а саме:

1. Ртуть, на відміну від кадмію, схильна утворювати органічні сполуки, які в силу підвищеної ліпофільності і розчинності в жирах значною мірою долають гематоенцефалічний бар'єр і вражають центральну нервову систему. В організмі сполуки органічної та неорганічної ртуті переходять один в одного аж до встановлення динамічної рівноваги;
2. Ртуть, на відміну від кадмію, здатна перебувати в різних ступенях окислення (від Hg^0 до Hg^{+2}) і брати участь в окисно-відновних реакціях. В організмі сполуки ртуті з різними ступенями окислення переходять один в одного аж до встановлення окислювально-відновної рівноваги.
3. Ртуть і кадмій відрізняються один від одного за своїми комплексуючими властивостями. Наприклад, спорід-

неність до сірки у ртуті помітно вище, ніж у кадмію, і ртуть здатна витіснити кадмій з його комплексів з тіоловими групами.

Цими відмінностями пояснюється більша різноманітність одночасно присутніх в організмі форм ртуті в порівнянні з числом форм кадмію, що веде не тільки до відмінності у механізмах токсичної дії названих металів, а й до неспівпадання органів-мішеней. Спільним для сполук ртуті і кадмію є їх здатність до індукції синтезу МТ.

Для вивчення кінетики і динаміки індуктивного синтезу МТ при субхронічній дії солей кадмію та ртуті нелінійним білим щурам вводили розчин відповідної солі 5 разів на тиждень (всього 30 разів), контрольній групі вводили відповідний об'єм ізотонічного розчину NaCl. Тварин виводили з експерименту після 3, 15, 30 введень. Визначали концентрації відповідного токсиканту в крові, печінці, нирках. В якості біомаркерів експозиції ВМ визначали вміст металотіонеїнів, рівень ПОЛ в тканинах, активність лізосомальних ферментів і систем антиоксидантного захисту, а також процеси зв'язування ВМ альбуміном плазми і МТ.

На рис. 25 та 26 представлені залежності середнього

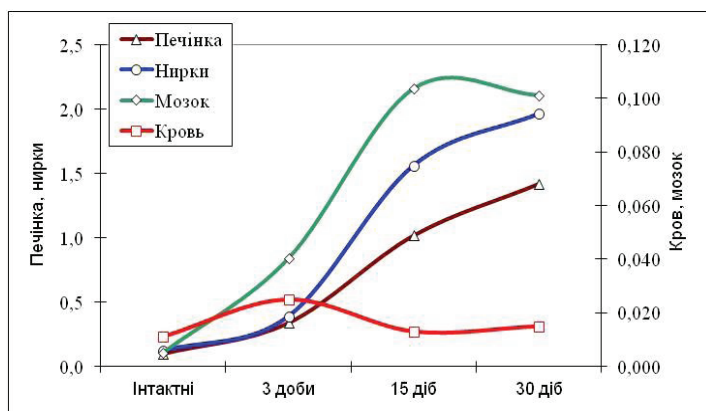


Рис. 25. Залежність середнього вмісту кадмію (мкг/г) в різних органах щурів після введення хлориду кадмію в дозі 0,1 мг/кг (по металу) щодня (внутрішньошлунково) від тривалості експозиції

вмісту кадмію та ртуті в різних органах щурів після введення відповідного токсиканту в дозі 0,1 мг/кг (по металу) щодня (внутрішньошлунково) від тривалості експозиції.

Як можна побачити з рис. 25, максимально сильно кадмій накопичується в тканинах печінки і нирок, при чому концентрація в нирках і печінці монотонно зростає. Якщо провести розрахунок кількості кадмію, який в середньому знаходиться в нирках і печінці, можна побачити, що наприкінці досліду в печінці міститься близько 16 мкг кадмію ($1,45 \cdot 11 = 15,95$), а в нирках — лише близько 4 мкг ($1,95 \cdot 2,1 = 4,095$), тобто сумарна кількість кадмію в печінці в 4 рази більше.

Дещо інша картина спостерігається при введенні солі ртуті (рис. 26).

При введенні солі ртуті ріст концентрації максимальний для нирок і відрізняється від печінки настільки сильно, що на рис. 26 для них зроблена різна шкала. Сумарний вміст ртуті в нирках наприкінці експерименту в середньому складає близько 29 мкг ($13,7 \cdot 2,1 = 28,77$), а в печінці — 2,64 мкг ($0,24 \cdot 11 = 2,64$). Таким чином, сумарна концентрація ртуті в нирках в 10,9 разів перевищує таку для печінки.

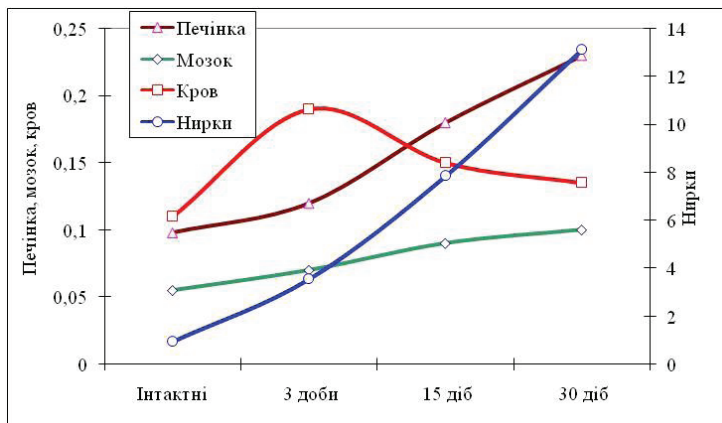


Рис. 26. Залежність середнього вмісту ртуті (мкг/г) в різних органах щурів після введення нітрату ртуті в дозі 0,1 мг/кг (по металу) щодня (внутрішньошлунково) від тривалості експозиції

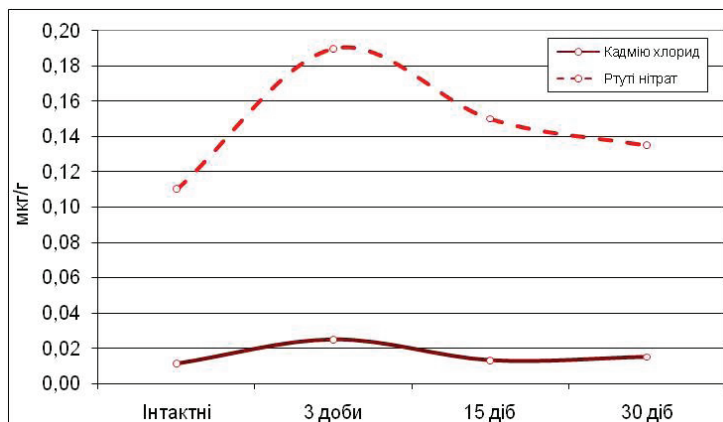


Рис. 27. Вміст Cd і Hg (мкг/г) в крові щурів після затравки в дозі 0,1 мг/кг (по металу)

Якщо розглянути динаміку вмісту металів у крові (рис. 27), то можна помітити, що при однаковій експозиції рівень ртуті на порядок вище, ніж кадмію.

Це можна пояснити підвищеною в порівнянні з кадмієм лабільністю сполук ртуті та їх розмаїттям, що веде до більш повного поглинання ртуті з шлунково-кишкового тракту.

У той же час ми спостерігаємо більш швидке та інтенсивне накопичення ртуті в нирках, що видно з рис. 28.

Через 30 діб після щоденного введення солей ВМ в дозі 0,1 мг/кг вміст ртуті в нирках зростає відносно контролю більш ніж в 15 разів, в той же час відносно зростання вмісту кадмію майже вдвічі менше. Вміст кадмію в нирках наприкінці досліду зростає в 8,3 рази.

Абсолютний і відносний (до контролю) вміст МТ в органах при введенні металів представлено в табл. 33. Така кінетика накопичення важких металів свідчить про відміну механізмів виведення цих ВМ. Вірогідно, для ртуті характерне більш виражене виведення з сечею, в той час як кадмій з сечею виводиться значно повільніше. Про це свідчать і максимально допустимі рівні для людей цих ВМ в сечі (МДУ (Cd) 2 мкг/л, МДУ (Hg) 25

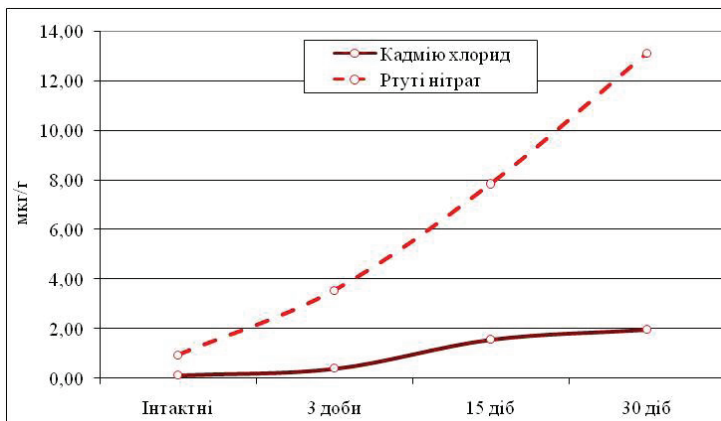


Рис. 28. Вміст Cd і Hg (мкг/г) в нирках щурів після застосування в дозі 0,1 мг/кг (по металу).

(50) мкг/л)) та крові (МДУ (Cd) 10 мкг/л, МДУ (Hg) 10 (25) мкг/л)).

Як видно з табл. 33, кадмій вже на 3 добу викликає зростання рівня МТ в печінці в 9,2 рази, а ртуть — в 3,5 рази, тобто для печінки кадмій є більш потужним індуктором МТ.

Таблиця 33

Вміст МТ в печінці та нирках білих щурів при в/ш введенні солей ртуті та кадмію в дозі 0,1 мг/кг (по металу) (n = 5)

Кількість введення	МТ, нмоль/г				МТ, % к контролю			
	Печінка		Нирки		Печінка		Нирки	
	Cd	Hg	Cd	Hg	Cd	Hg	Cd	Hg
0	4,8 ± 0,2		7,8 ± 0,4		100,0	100,0	100,0	100,0
3	44,2 ± 2,3	16,9 ± 0,9	22,9 ± 1,1	36,1 ± 1,7	920,8	352,1	293,6	462,8
15	69,2 ± 3,6	27,1 ± 1,4	33,2 ± 1,7	56,4 ± 2,9	1441,7	564,6	425,6	723,1
30	87,6 ± 4,4	33,2 ± 1,7	43,1 ± 2,3	81,4 ± 4,2	1825,0	691,7	552,6	1043,6

Динаміку росту вмісту МТ в органах в залежності від кількості введення можна побачити на рис. 29.

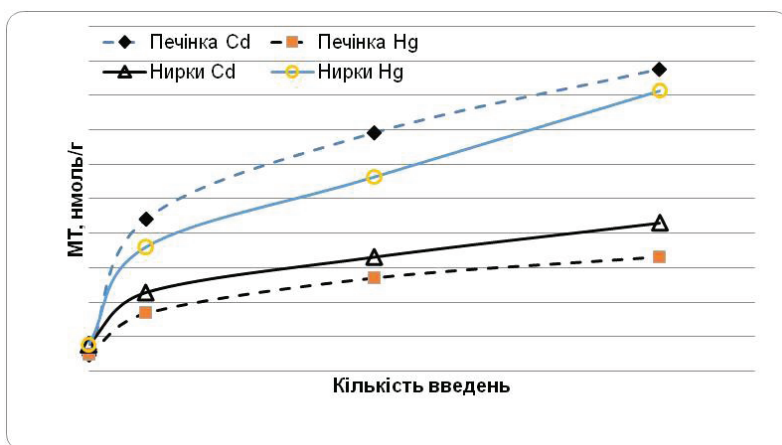


Рис. 29. Кінетика зміни вмісту МТ в органах щурів при щоденному в/ш введенні солей кадмію та ртуті в дозі 0,1 мг/кг

Зіставлення рис. 28 і 29 показує, що кінетика зміни вмісту МТ і ВМ у нирках піддослідних тварин носить симбатний характер. Хоча із збільшенням кількості введенень темпи зростання концентрації МТ падають, сама тенденція до зростання зберігається, причому при введенні ртуті вона більш виражена. Так, якщо після перших трьох введенень ртуті концентрація МТ в нирках в 1,3 рази перевищує таку при введенні кадмію, то після 30

Таблиця 34

Концентрація МТ в крові та сечі в залежності від кількості введенень
($n = 5$; $p < 0,050$)

Кількість введенень	Сеча, МТ мкмоль/г креатиніну		Кров, МТ пмоль/мл		Сеча, МТ % до контролю		Кров, МТ % до контролю	
	Cd	Hg	Cd	Hg	Cd	Hg	Cd	Hg
0	0,10 ± 0,01		5,1 ± 0,2		100,0	100,0	100,0	100,0
3	0,11 ± 0,01	0,12 ± 0,01	9,3 ± 0,4	11,6 ± 0,5	107,1	117,1	180,0	220,0
15	0,27 ± 0,02	0,46 ± 0,03	12,2 ± 0,7	23,1 ± 1,1	271,4	457,1	240,0	460,0
30	0,41 ± 0,03	0,69 ± 0,04	19,3 ± 0,9	42,8 ± 2,3	414,3	685,7	380,0	840,0

введення вміст МТ в нирках у тварин, які отримували ртуть, більше вже в 1,9 разів.

Після 15 введень в сечі різко зростає кількість МТ порівняно з інтактними тваринами, що свідчить про початкову стадію ушкодження нирок. Ці зміни більш виражені при введенні ртуті (табл. 34), що може свідчити про її більшу нефротоксичність.

Перенесення ртуті та кадмію в нирки здійснюється за рахунок діяльності металотранспортних білків, зокрема МТ, синтез яких в організмі індукується підвищенням рівня цих важких металів.

При цьому зростання концентрації МТ у цільної крові може бути інформативною додатковою ознакою отруєння. В крові МТ розподілявся між еритроцитами та плазмою в контрольній групі як 0,92: 0,08. Після 1, 3, 5 введень рівень МТ в плазмі значно зростав, та перерозподіл змінювався до 0,78: 0,22 (для кадмію) та 0,81: 0,19 для ртуті. Після 10, 20, 30 введень рівень МТ в еритроцитах підвищувався і розподіл наближався до такого у інтактних тварин, але концентрації були в 2,2-2,7 разів вище. Це можна пояснити синтезом МТ в еритроцитах на стадії еритропоезу, який носить компенсаторний характер та спрямований на зниження токсичної дії кадмію та ртуті.

Наші експериментальні дослідження показують, що індукція синтезу МТ при дії розглянутих ВМ носить стійкий і досить тривалий характер (рис. 30). Динаміка наростання концентрацій Cd і Hg (рис. 25-26) корелює зі зростанням рівня МТ в крові (рис. 30).

Адаптивний і антистресовий характер спостережуваних змін признається більшістю авторів, які вивчали токсикодинаміку експозиції в експерименті та клініці [289, 290]. При цьому захисна роль МТ або прямо і безпосередньо пов'язана з пулом біодоступного цинку, або реалізується через антиоксидантний і протизапальний компонент. У першому випадку токсикокінетика цинку являє узгоджений з рівнем індукції МТ механізм, а в другому — зміна його концентрації може і не повною мірою корелювати зі ступенем експресії даного білка. Дослідження рівня МТ в биосубстратах суттєво доповнює дані про вміст мікроелементів і служить чутливим показником напруги даної ланки

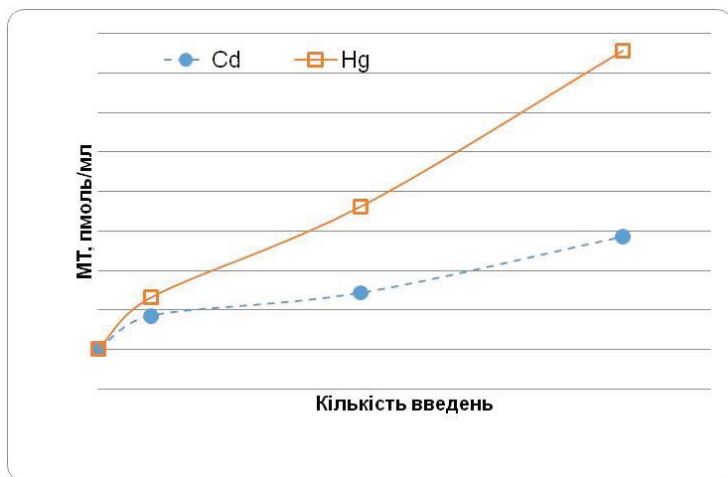


Рис. 30. Залежність концентрації МТ у крові від кількості введення ВМ.

метаболічного статусу організму під впливом будь-яких екзогенних або ендогенних стимулів.

Проведений експеримент підтвердив на прикладі МТ важливу роль специфічних транспортних білків у процесах зв'язування, транспорту і токсичної дії ВМ. Існує певна етапність в процесі транспорту ВМ в організмі, в яких беруть участь різні транспортні білки. По-перше, ряд ВМ первинно зв'язується з високомолекулярними білками (в основному з альбуміном). Зв'язування ВМ з альбуміном відіграє роль першого захисного бар'єру. Воно не специфічно і не міцно. Провідну роль у специфічному транспорті Cd^{2+} та Hg^{2+} грають МТ.

Нами підтверджено, що при підвищенні кількості Cd^{2+} або Hg^{2+} в крові відбувається мобілізація передіснуючого МТ і одночасно в печінці та нирках індукується його синтез. При введенні Hg^{2+} індуктивний синтез в нирках активніше, ніж при введенні Cd^{2+} . Міцне зв'язування ВМ з МТ сприяє відносно швидкому зниженню концентрації ВМ в крові. У той же час, комплекси Cd -МТ і Hg -МТ легко транспортуються в нирки, де піддаються метаболічному розкладанню з виділенням низькомолекулярних

сполук ВМ, що може сприяти накопиченню Cd і Hg в клітинах нирок, і виступати одним з механізмів нефротоксичності. МТ, зв'язаний з ВМ, через 24 години після введення визначається в ядерній і цитозольній, але не в мікосомальній і мітохондріальній фракції клітин, що підтверджує лізосомальну концепцію при інтоксикації ВМ, і вказує на аутоіндуктивну роль комплексів ВМ-МТ.

Стосовно до ряду ВМ, які не беруть участі в нормальному метаболізмі клітин, МТ здійснює функцію «впізнавання», сигналізуючи таким чином про необхідність запуску процесу їх елімінації. Найбільш чітко ця функція МТ простежується в клітинах епітелію проксимальних каналців нирок. Комплекс МТ з токсичним металом вибірково надходить в зазначені клітини, взаємодіє з рецепторами мембран лізосом, ініціюючи процес активації первинних і утворення вторинних лізосом, а також регулюючи активність численних ферментів, що містяться в них. Цікаво відзначити, що подібну роль МТ виконує в епітеліальних клітинах дихальних шляхів, кишечника, де відбуваються процеси первинного зв'язування і виведення ВМ. Ця функція МТ, на наш погляд, не може бути зведена лише до процесів транспорту іонів металів. Вона може бути охарактеризована як сигнальна або ініціююча, відносно до включення або активації складного багатоетапного і багатокомпонентного механізму видалення ВМ з організму.

Таким чином, при субхронічній дії малих доз кадмію та ртуті (на рівні $1/200 LD_{50}$) вміст металів у крові та сечі стабілізується на певному рівні, а в органах мішенях (нирках, печінці) монотонно зростає, викликаючи порушення біохімічних процесів. Це означає, що для більш об'єктивної оцінки стану осіб, що піддавалися професійному контакту з кадмієм і ртуттю необхідно використовувати поряд з даними про вміст металів-токсикантів у крові та сечі також дані про кількість у крові низькомолекулярного білка — металотіонеїну, тому що саме він може виступати біологічним маркером порушень, що відбулися в організмі при впливі кадмію та ртуті.

Проведені дослідження показали, що після тривалої екс-

позиції солями кадмію і ртуті рівні важких металів в крові перестають адекватно відображати ступінь ураження організму. Вимірювання концентрації металів в крові може служити індикатором отруєння важкими металами у разі гострої інтоксикації, при хронічній же експозиції їх малими дозами даний показник стає менш інформативним. Навпаки, такий параметр, як рівень МТ в крові, позбавлений названого недоліку і добре корелює з експонованою дозою. В той же час слід пам'ятати, що індукцію синтезу МТ можуть викликати різні чинники — стрес, тепловий шок, деякі органічні розчинники [291, 292]. Тому підвищений рівень МТ в крові не може вважатися вибіркоvim діагностичним критерієм при підозрі на отруєння важкими металами. Він повинен поєднуватися з результатами хімічного аналізу рівня досліджуваних токсикантів в біосередовищах.

Висновки

1. Токсикокінетика Cd і Hg в організмі експериментальних тварин носить складний характер, відображаючи фазність процесів зв'язування і виведення їх з організму.
2. Разом з взаємодією досліджуваних металів з тіловими групами білків в токсикокінетиці кадмію і ртуті важлива роль належить транспортним протеїнам, серед яких як біоіндикатор отруєння одним з самих інформативних показників є металотіонеїни.
3. У зв'язку з особливостями процесів розподілення, накопичення і виведення Cd і Hg в організмі визначення їх вмісту в біологічних об'єктах (кров, сеча і ін.) є необхідним, але недостатнім показником в діагностиці носійства і отруєння цими ксенобіотиками. Хіміко-аналітичні дослідження повинні бути доповнені визначенням рівня МТ в крові, що істотно підвищує валідність результатів лабораторних досліджень.

5.3.2. Вивчення індукції металотіонеїнів при експозиції різними формами ртуті

Як відомо, ртуть відноситься до числа екзогенних факторів, що викликають індукцію МТ в організмі. Як нами було показано вище (рис. 30.), порівняно з кадмієм ртуть є більш сильним індуктором МТ. Більш того, процеси і механізми транспорту, біотрансформації в організмі і виведення ртуті тісно пов'язані з наявністю і рівнем цього металотранспортного білка. У зв'язку з цим представляється вірогідним, що здатність того або іншого сполуки ртуті викликати індукцію МТ значною мірою визначає токсикодинаміку цього токсиканта. Тому представляло інтерес вивчити співвідношення індукційних здібностей різних форм ртуті.

Для дослідження були взяті розчини етилмеркурхлориду, тимеросалу, хлориду, нітрату, фосфату і ацетату ртуті (II), які вводилися білим щурам внутришлунково щодня протягом 14 діб з розрахунку 0,1 мг/кг. По закінченні двох тижнів тварини виводилися із експерименту, у них відбирали кров і досліджували на вміст металотіонеїну. Результати дослідження представлено в табл. 35.

Представлені дані свідчать про те, що всі сполуки ртуті незалежно від хімічної форми викликають індукцію МТ. При цьому індуктивний ефект групи органічних сполук слабкий, ніж групи неорганічних. Відмінності між сполуками ртуті усередині обох груп недостовірні.

Таблиця 35

Вміст металотіонеїну в крові білих щурів після експозиції різними сполуками ртуті (0,1 мг Hg на кг; 14 днів; перорально)

Токсичний агент	Вміст МТ в крові, пмоль/мл	Відносна стандарт. відхилення ($n = 3, P = 0,95$)	Довір. інтервал
Етилмеркурхлорид	17,4	0,141	2,8
Тимеросал	18,8	0,146	3,1
Хлорид ртуті	24,0	0,148	4,0
Нітрат ртуті	22,0	0,128	3,2
Фосфат ртуті	22,5	0,027	0,7
Ацетат ртуті	22,8	0,156	4,0
Контр. група	4,9	0,105	0,6

5.4. Порівняння токсикологічних характеристик різних сполук ртуті за біохімічними показниками

Для вивчення токсикодинаміки різних сполук ртуті нами, окрім індукції МТ, було досліджено змінювання ряду біохімічних показників організму під впливом експозиції нітрату, фосфату, хлориду і етилхлориду ртуті, а саме: активність лужної фосфатази в печінці, нирках і мозку; активність кислої фосфатази в печінці і нирках; активність глутатіон-редуктази і глутатіон-пероксидази в печінці, нирках, мозку і в крові; зміна вмісту малонового діальдегіду і кількість SH-груп в печінці, нирках, мозку і в крові. В експерименті брали участь 9 тварин (білі безпородні щури-самці масою 200-220 г), троє з яких (контрольна група) не піддавалися експозиції сполук ртуті, троє були виведені з експерименту на 15-й день, інші — на 30-й день. У всіх тварин після виведення були відібрані кров, печінка, нирки і головний мозок. Експозиція проводилася п'ять разів на тиждень з розрахунку 0,1 мг метали на кг маси тіла. Результати експерименту представлені на рис. 31-36.

З Рис. 31-Рис. 36 можна бачити, що по своїм токсикокінетичним і токсикодінамичним характеристикам етилмеркурхлорид помітно відрізняється від решти досліджених сполук ртуті. Особливо яскраво такі відмінності відображаються на змінюванні активності глутатіон-редуктази і вмісті малонового діальдегіду в нирках, крові і головному мозку.

Тут зміни, що спостерігались, були максимальними і свідчили про підвищену здатність органічних сполук ртуті порушувати ГАОС, спричиняючи порушення дихання і енергетичного обміну на клітинному рівні.

Не можна не відзначити, що, як правило, на 30-й день експерименту біохімічні показники за значенням менше відрізняються від контрольних значень, ніж на 15-й день. Очевидно, протягом досліду у тварин вступають в дію адаптаційно-компенсаторні механізми, які зменшують порушення рівноваги, що

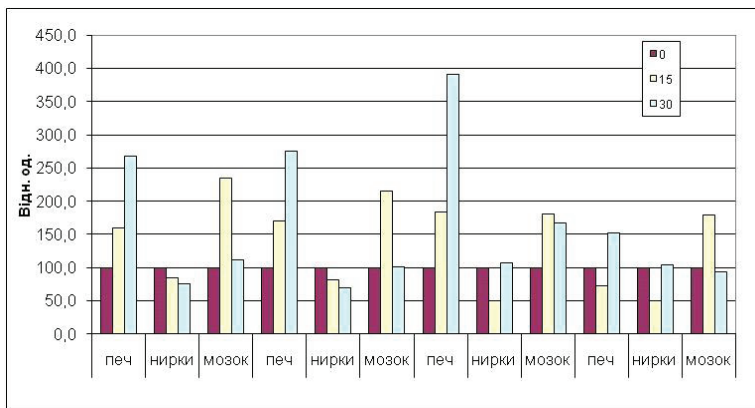


Рис. 31. Залежність активності кислої фосфатази в печінці, нирках і мозку щурів від тривалості введення різних сполук ртуті (0,1 мг/кг; тривалість — контроль (0 дів експозиції), 15 і 30 дів експозиції, відн. од.

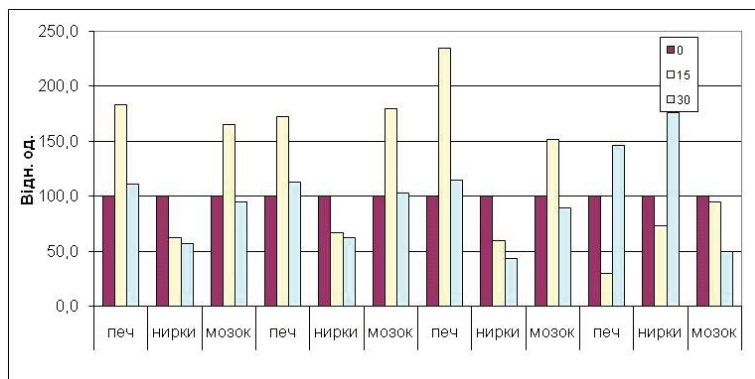


Рис. 32. Залежність активності лужної фосфатази в печінці, нирках і мозку щурів від тривалості введення різних сполук ртуті (0,1 мг/кг; тривалість — контроль (0 дів експозиції), 15 і 30 дів експозиції, відн. од.

спричинені токсичною дією ртуті.

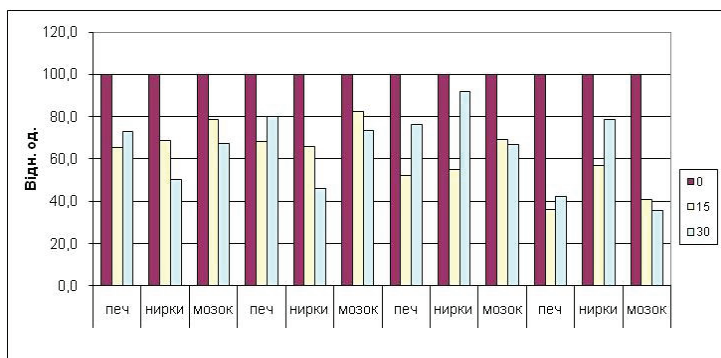


Рис. 33. Залежність активності глутатіон-пероксидази в печінці, нирках, мозку і крові щурів від тривалості введення різних сполук ртуті (0,1 мг/кг; тривалість — контроль (0 дів експозиції), 15 і 30 дів експозиції, відн. од.

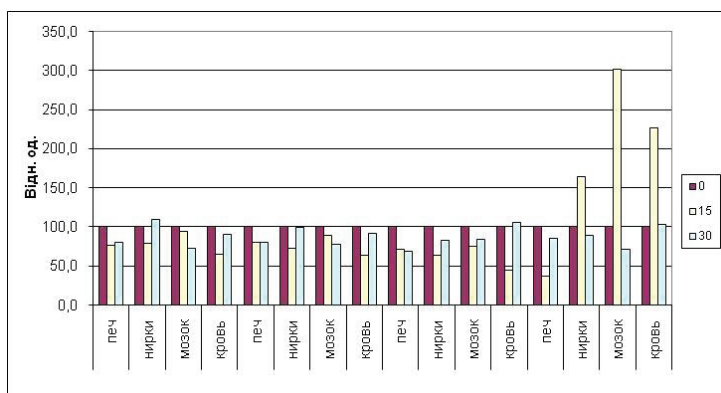


Рис. 34. Залежність активності глутатіон-редуктази в печінці, нирках, мозку і крові щурів від тривалості введення різних сполук ртуті (0,1 мг/кг; тривалість — контроль (0 дів експозиції), 15 і 30 дів експозиції, відн. од.

Висновки

1. Іони ртуті у біологічному середовищі знаходяться у зв'язаному стані, у вигляді комплексів і аддуктів з білками та інши-

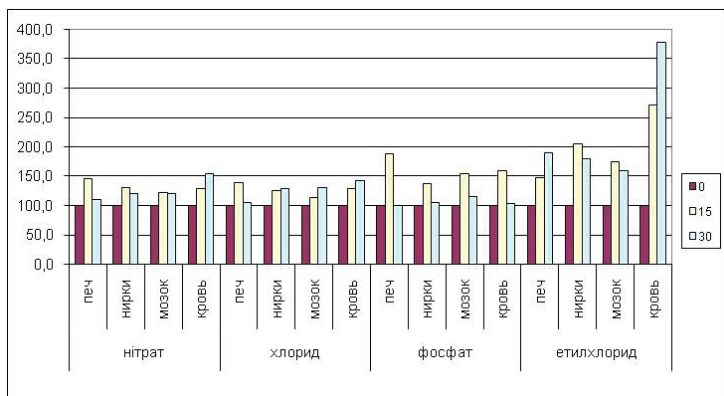


Рис. 35. Залежність вмісту малонового діальдегіду в печінці, нирках, мозку і крові щурів від тривалості введення різних сполук ртуті (0,1 мг/кг; тривалість — контроль (0 діб експозиції), 15 і 30 діб експозиції, відн. од.

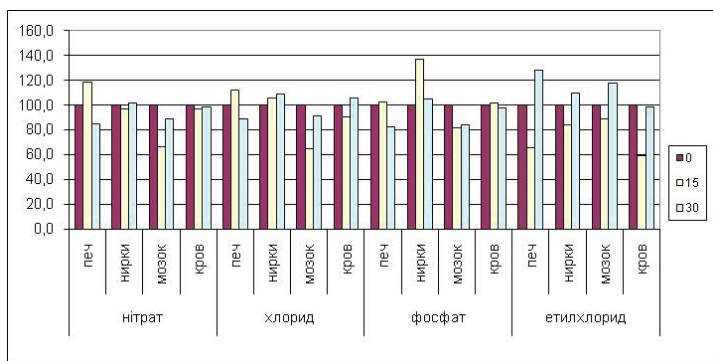


Рис. 36. Залежність вмісту SH-груп в печінці, нирках, мозку і крові щурів від тривалості введення різних сполук ртуті (0,1 мг/кг; тривалість — контроль (0 діб експозиції), 15 і 30 діб експозиції, відн. од.

ми органічними молекулами, тоді як вільні іони Hg^{2+} у біо-системах практично відсутні.

- Підтверджено дані літератури щодо біотрансформації ртуті в організмі. Установлено існування динамічної рівноваги між органічною та неорганічною формами ртуті.
- Установлено суттєві ($p < 0,05$) відмінності у розподіленні і

накопиченні органічних і неорганічних форм ртуті у різних органах і тканинах, тоді як між окремими представниками всередині цих класів хімічних сполук розбіжності були несуттєвими.

4. Міжорганий розподіл ртуті в організмі та основний шлях її елімінації можна схематично представити так: кров — печінка — нирки — сеча. Причому швидкість проходження неорганічної ртуті таким шляхом вища за органічну.
5. Експериментально встановлено, що ртуть є більш сильним індуктором МТ, ніж кадмій. При цьому індуктивний ефект органічних сполук Hg є істотно слабшим за неорганічні.
6. Кількість вільних SH-груп, інтенсивність ПОЛ, зміни в активності ферментів у печинці, нирках, головному мозку і крові, які є чутливими біомаркерами токсичної дії ртуті, в субхронічному експерименті проявляють залежність не тільки від дози та форми відповідної сполуки, але й від тривалості експозиції, відтворюючи співвідношення процесів ушкодження і адаптації в експонованій біосистемі.
7. Токсикокінетика і токсикодинаміка різних форм ртуті в експериментальних дослідженнях проявляють суттєві відмінності, що особливо чітко просліджується при зіставленні органічних і неорганічних форм.

РОЗДІЛ 6. ОСОБЛИВОСТІ КЛІТИННИХ МЕХАНІЗМІВ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ МАЛИХ ДОЗ РТУТІ

В багатьох сучасних наукових і популярних публікаціях широко використовується поняття «мала доза» [293, 294, 295]. Воно кореспондується з низкою синонімічних словосполучень, таких як «низькорівневий вплив», «фактор малої інтенсивності», «низькі концентрації» тощо. Перелічені словосполучення, незважаючи на їх розповсюдження у біології та медицині, страждають недостатньою визначеністю та інформативністю, практично не несуть на собі вантажу конкретики. При цьому важко виділити діапазон (навіть порядок) величини доз і концентрацій, які задовольняють поняттю «мала доза». Які саме малі дози надходять до в організму, як вони себе проявляють і за якими показниками їх можна розрізнити між собою залишається актуальним завданням сучасної токсикології.

В цьому контексті слід нагадати, що у вітчизняній профілактичній токсикології традиційно виділяють три діапазони доз [296, 297, 298]:

- область смертельних доз і концентрацій, у центрі якої знаходяться відповідні середні смертельні величини (LD_{50} і LC_{50});
- область порогу гострої дії (Lim_{ac}), дуже важлива, зокрема, для такого актуального напрямку невідкладної та клінічної медицини, як гострі отруєння і відповідна патологія хімічної етіології;
- область порогу хронічної дії (Lim_{chr}), яка представляє інтерес і вкрай актуальна одночасно для медицини праці, профілактичної медицини в цілому, експериментальної, екологічної і теоретичної токсикології тому, що саме в цій зоні пошкодження конкурує із захистом, гомеостаз — з проявами адаптації, а від вибору біомаркерів нерідко залежить інтерпретація функціонального стану, оцінка ризику і прогноз безпосередніх та віддалених наслідків. Саме такі рівні експозиції організму хімічними речовинами прийнято відносити до верхньої границі малих доз і концентрацій.

На практиці більш широкого розповсюдження для вирішення широкого кола завдань органів держсанепіднагляду, охорони праці, довкілля, проектно-конструкторських та інших організацій, зазнав діапазон гігієнічних регламентів — ГДК, що включає досить широкий набір офіційно визнаних «нормативних» величин з масштабом абсолютних значень від сотен і тисяч мг/м³ для малонебезпечних речовин у повітрі робочої зони до кількох мкг/м³ і навіть їх часток для надзвичайно токсичних речовин, тобто з розбіжностями ряду на 6-7 порядків. Всі нормативні величини підрозділяються за видом контакту (професійно зумовлений або екологічний), але визначаються незалежно від інших нормативних величин, чи то ГДК_{р.з.}, чи ГДК_{с.д.}, ГДК_{в.}. Від відповідних порогових величин вони відрізняються в середньому на порядок, незалежно від того, що нормативи у робочій зоні орієнтуються на пороги шкідливої дії, а комунальні (екологічногігієнічні) — на пороги нешкідливої дії. Б.М. Штабський та М.Р. Гжегоцький [299] провели порівняльні дослідження величин ГДК_{р.з.} та ГДК_{с.д.} для великої кількості експериментальних даних щодо нормованих речовин, а також за допомогою численних розрахункових методів і показали, що пороги шкідливої дії перевищують пороги нешкідливої дії від 10-20 до 100-200 разів.

У міжнародній практиці еквівалентами порогових величин є такі поняття, як: LOEL (lowest observed effect level), LOAEL (lowest observed adverse effect level), NOEL (no observed effect level) та NOAEL (no observed adverse effect level). Спосіб встановлення порогових (підпорогових) рівнів пошкоджуючої LOAEL (LOEL) та неефективної NOAEL (NOEL) дії в хронічному довготривалому експерименті за біохімічними, гематологічними, патоморфологічними показниками (1-2 роки) [300, 301] дозволяє оцінити кумулятивну здатність досліджених ксенобіотиків. Однак, він не передбачає оцінки змін показників функціонального стану організму в ранні терміни дослідження, за допомогою яких можна визначити вплив речовин на захисно-приспосувальні реакції організму та врахувати розвиток стадії первинної декомпенсації. Тим більше, що, як підкреслював Н.В. Лазарев [302], а потім неодноразово наголошував Б.М. Штабський [305, 303], «існує певний рівень доз і концентрацій, нижче якого при будь-якій тривалості взаємодії речовини з організмом ніяких проявів

її шкідливої дії не виникатиме».

Така концептуальна позиція, яка практично одностайно прийнята вітчизняними токсикологами, більш детально була свого часу сформульована І.В.Саноцким [304], який розуміє поріг шкідливої дії як мінімальну концентрацію або дозу, що викликають зміни в організмі за наявності таких ознак:

- зміни вірогідно ($p < 0,05$) відрізняються від контролю і виходять за межі ($> 2s$) фізіологічних коливань визначаємого показника;
- вірогідні зміни у порівнянні з контролем відсутні, однак спостерігаються приховані порушення рівноваги організму з довкіллям (звуження зони адаптації), що виявляються за допомогою функціональних навантажень (реакції виходять за межі $\pm 2s$ відповідної норми);
- зміни вірогідно відрізняються від контролю, знаходяться в межах фізіологічних норм, однак стійко зберігаються (в експериментальних дослідженнях на лабораторних тваринах більше одного місяця після закінчення експозиції).

Для виявлення перелічених видів функціональних зрушень традиційно вивчають біохімічні, фізіологічні та морфологічні показники, а в останні роки використовують також біомаркери ключових ланок клітинного метаболізму [305], молекулярної біології [306] та токсикогеноміки [307]. Оскільки багато аспектів проблеми малих доз ВМ і, зокрема, ртуті, залишаються вивченими недостатньо, а функціонально їх вирішення тісно пов'язане з проблемами аналітичної токсикології ртуті і її форм, дослідження особливостей токсикокінетики та токсикодинаміки малих доз ртуті становило одну з провідних задач нашої дисертаційної роботи. Для її вирішення були застосовані деякі нетрадиційні підходи. Вони, на нашу думку, дозволили суттєво доповнити і уточнити сучасні уявлення, перш за все, щодо клітинних механізмів, які лежать в основі функціональних фізіологічних і патологічних зрушень в організмі. Розвиток останніх залежить не тільки від діючого хімічного агенту, але й стану організму, просторово-часових взаємовідносин, достатності адаптаційних резервів, що й визначають процес саморозвитку захворювання хімічної етіології або збереження індивідуального здоров'я ек-

спонованої людини.

Перш за все, представляло інтерес в цьому плані прослідити інтервали доз і концентрацій ртуті, які найбільш часто використовуються в практиці токсикологічних досліджень. З цією метою було проаналізовано 210 наукових статей з бази даних світової токсикологічної інформації за 2000-2006 рр., в яких йшлося про експериментальні дослідження на лабораторних тваринах і були вказані величини доз, що використовувалися авторами. Результати проведеного аналізу представлені в табл. 36.

Таблиця 36

Розподілення доз ртуті, що фігурують у наукових публікаціях з результатами токсикологічного експерименту, за 2000-2006 роки

Доза, мг/кг	Кількість публікацій	Частка, %
< 0,1	23	10,95
0,1 — 1,0	78	37,14
1,0 — 10,0	87	41,43
> 10,0	22	10,48

Як можна бачити з наведених у таблиці даних, найбільша частка авторів (78,6 %) застосовує в своїх дослідженнях дози ртуті від 0,1 до 10,0 мг/кг, із них практично половина використовує дози від 0,1 до 1,0 мг/кг 0,1-1,0 мг/кг, тобто в межах $1/20$ — $1/200$ LD₅₀ при введенні *per os*.

6.1. Дослідження *in vivo* на білих щурах

Оскільки в наших дослідженнях одною з основних задач було вивчення особливостей механізмів токсичної дії малих доз ртуті, їх діапазон було розширено саме в сторону зменшення на три порядки (табл. 37). Далі, виходячи з одержаних нами і опублікованих в літературі даних про те, що ПОЛ є достатньо чутливим індикатором впливу ВМ на організм [308], було простежено змінювання вмісту МДА в печінці щурів після 30-добової експозиції.

Як можна бачити з наведених у табл. 37 даних, дозозалежний характер величини часу виведення ртуті з організму чітко просліджується у всьому діапазоні досліджених доз (хоча кіне-

Таблиця 37

Кількісні показники дозозалежного навантаження ртуті на організм
 (білі щури вих. масою 160-180 г, $n = 3$, $P = 0,95$, $HgCl_2$, експозиція 30 діб)

№ п/п	Доза, доля від LD_{50}	Введено Hg, мг/кг	Сумарна доза за 30 діб, мг/кг	Рівень загального МДА за контролем, %
1.	1/10	2,0	60,0	$201,1 \pm 5,1^{***}$
2.	1/100	0,2	6,0	$163,6 \pm 7,0^{**}$
3.	1/1000	0,02	0,6	$112,3 \pm 8,2^{**}$
4.	1/10000	0,002	0,06	$106,2 \pm 10,4$
5.	1/100000	0,0002	0,006	$99,5 \pm 8,8$
6.	Контроль	0	0	—

Примітки: * Загибель тварин до закінчення експерименту (на 16-22 добу);

** відмінності від контролю вірогідні ($p < 0,05$)

тика процесу в кожному випадку має експоненціальний характер).

Приведені дані підтверджують важливу роль вільно-радикального окислення, його суттєвої інтенсифікації в механізмі токсичної дії ртуті. Визначення характеру змін ПОЛ у співставленні з активністю ферментів антиоксидантних систем, а також процесами транспорту ртуті в організмі можуть бути використані як чутлива система біомаркерів при експозиції організму її сполуками у різних формах і широкому діапазоні доз та концентрацій. Причому, поряд з неспецифічним транспортом, обумовленим, головним чином, зв'язуванням металу з альбуміном (розглянуто в розділі 5), слід вивчати також особливості специфічного транспорту, зокрема МТ, індукція синтезу якого у печінці під впливом ртуті суттєво зростає [309].

Нами було спеціально сплановано і поставлено окрему серію експериментальних досліджень для вивчення ролі МТ у процесах транспорту ртуті і клітинному метаболізмі. Схема експерименту і його основні результати представлено на рис. 37.

На підготовчому етапі готували витяжки із гомогенату печінки інтактних і експонованих Hg білих щурів, для чого останнім вводили в/б водний розчин хлориду ртуті в дозі 10 мг/кг, через добу тварин декапітували, готували на холоді гомогенат, центрифугували (10 хвилин, 6000 об/хв), надосадову рідину депротейнізували на водяній бані. Вміст МТ після індукції його синтезу ртуттю був у три рази вищий за контроль ($0,986 \pm 0,053$ і

0,309 ± 0,042 відповідно)

Далі вміст металотіонеїну в гомогенаті печінки визначали у чотирьох групах білих щурів: I — вводили в/б фізіологічний розчин (1-й контроль); II — вводили надосадову рідину (цент-

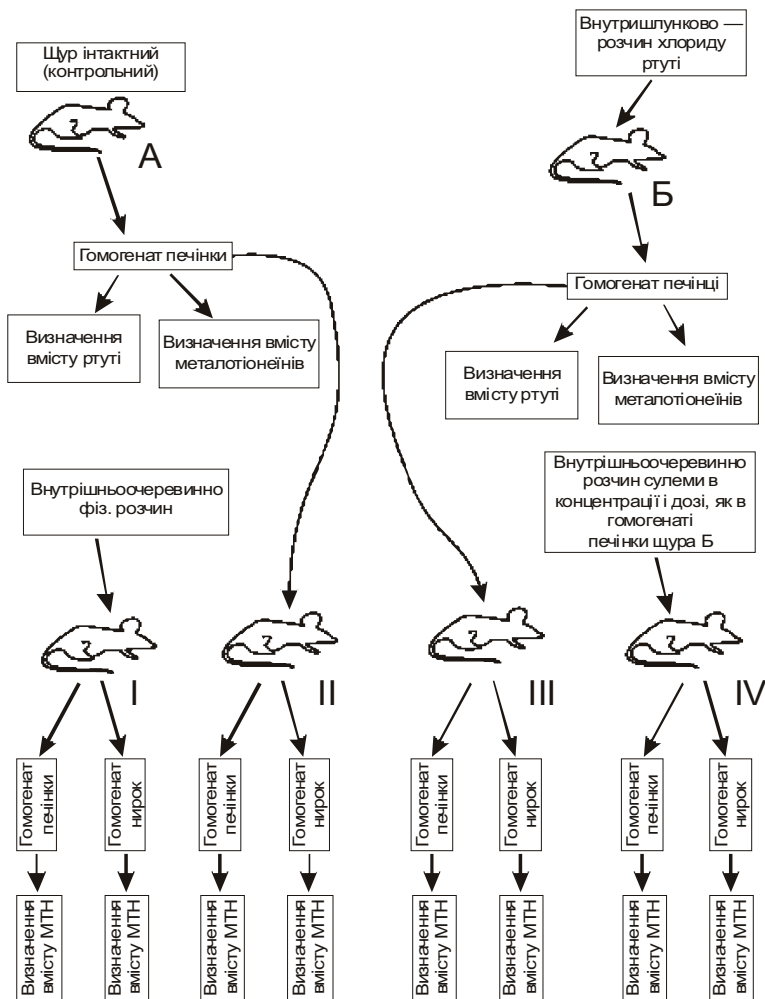


Рис. 37. Схема експерименту по вивченню вторинної індукції металотіонеїну.

рифугат гомогенату інтактної печінки) з нативним рівнем МТ; III — вводили надосадову рідину (центрифугат гомогенату печінки) з підвищеним вмістом МТ (попередня індукція синтезу МТ, рівень МТ в 3 рази вищий за контроль); IV — вводили водний розчин хлориду ртуті в дозі 0,75 мг/л, тобто співпадаючий з дозою ртуті, що міститься в гомогенаті печінки експонованого

Таблиця 38

Вміст металотіонеїну в гомогенаті печінки білих щурів після індукції його синтезу з експозицією 24 години

Об'єкт дослідження	Група тварин, вміст МТ у нмоль/г тканини			
	I ^x	II	III	IV
Печінка	0,326 ± 0,024	0,405 ± 0,025*	10,80 ± 0,92*	0,371 ± 0,044
Нирки	0,753 ± 0,041	1,094 ± 0,053*	1,82 ± 0,11*	1,256 ± 0,072*

Примітка: ^x позначення груп — в тексті; * $p < 0,05$

щура Б (див. рис. 37). Результати дослідження представлені у табл. 38.

Як можна бачити з наведених у табл. 38 даних, у тварин, яким вводили в/б фізіологічний розчин (I) і які слугували вихідним контролем, вміст металотіонеїну в печінці практично не відрізнявся від інтактних щурів. В нирках вміст МТ був у 2,2 рази вищий за показники в печінці. Після введення щурам в/б водного розчину фракції гомогенату печінки інтактних щурів з нативним МТ вміст останнього в гомогенаті печінки тварин II-ї групи достовірно зростав, але залишався у 2,7 рази нижчим, ніж у нирках, де він збільшився на 45,3 %. Після введення тваринам III-ї групи фракції гомогенату з підвищеним рівнем попередньо індукованого МТ і слідами Hg (подвійний індуктор) відмічалася інтенсивна індукція синтезу МТ у печінці (майже у 27 разів!), тоді як у нирках рівень МТ зростав лише у 2,4 рази. Це не тільки підтверджує відомий факт щодо місця індукованого синтезу МТ (печінка), але й показує важливу роль комплексів ВМ з цим специфічним транспортним білком у процесі індукції. Підвищення ж рівню МТ у нирках вказує на основний напрям транспорту металотіонеїнового комплексу, який виконує функцію виведення ВМ із організму. Незначне підвищення вмісту МТ у щурів IV групи (вміст МТ у печінці лише на 13,8 % вищий за

контроль, у нирках — на 16,7 %) демонструє, що сплеск індукції МТ у тварин III групи спричинений не ртуттю, що міститься в гомогенаті, а саме комплексом Hg-МТ.

Таким чином, проведені дослідження показали, що малі дози ртуті виконують роль регулятора індукції синтезу МТ в печінці і підтримують функцію виведення ВМ з організму, яка притаманна гепато-ренальній системі. Суттєве підвищення рівню ртуті в печінці може виконувати роль інгібітору процесу синтезу МТ і тим самим пригнічувати антитоксичну функцію системи.

Формування системи транспорту, детоксикації і виведення Hg з організму відбувається на клітинному рівні. Оскільки ці функції просторово розподілені (компаратменталізовані) у різних субклітинних фракціях, в спеціальній серії досліджень вивчено дію малих доз ртуті ($1/200 \text{ DL}_{50}$ — 0,1 мг/кг) на функціональний стан маркерних ферментів мітохондрій (СДГ) і лізосом (КФ та ЛФ).

У виділених диференційованим центрифугуванням субклітинних фракціях печінки, нирок і мозку експонованих ртуттю ($1/200 \text{ DL}_{50}$) білих щурів спочатку визначали вміст ртуті (табл. 39).

Таблиця 39

Вміст ртуті у субклітинних фракціях білих щурів, мкг/г тк. ($n = 3$; $p < 0,050$)

Орган	Субклітинна фракція	Група тварин, вміст Hg, мкг/г тканини	
		Контроль	Дослід
Печінка	Ядра	$0,0755 \pm 0,0034$	$2,304 \pm 0,094$
	ЛЗС + РЕМ	$0,0120 \pm 0,0005$	$24,843 \pm 0,899$
	Мітохондрії	$0,0062 \pm 0,0002$	$6,015 \pm 0,225$
Нирки	Ядра	$0,0694 \pm 0,0027$	$1,811 \pm 0,085$
	ЛЗС + РЕМ	$0,0155 \pm 0,0007$	$35,623 \pm 1,600$
	Мітохондрії	$0,0228 \pm 0,0011$	$22,425 \pm 0,727$
Головний мозок	Ядра	$< 0,01$	$0,027 \pm 0,001$
	ЛЗС + РЕМ	$< 0,01$	$0,253 \pm 0,012$
	Мітохондрії	$< 0,01$	$0,219 \pm 0,010$

Як можна бачити з представлених у таблиці даних, мали місце суттєві, статистично достовірні відмінності вмісту ртуті в усіх без виключення субклітинних фракціях щурів основної групи у порівнянні з контролем. Більш детальний аналіз показує, що розподілення контамінанту у компартментах клітин усіх обстежених органів було не рівномірним. Найменший рівень накопичення Hg відмічався в ядерній фракції. Проте, у порівнянні з контролем рівень накопичення ртуті збільшився у печінці у 30,3, у нирках — у 26,2, а в мозку — більш ніж у 2,7 рази. В мітохондріях рівень вмісту ртуті виріс у мозку не менш як на порядок, а в печінці і нирках — майже у 1000 разів. Але найбільший рівень зростання вмісту ртуті серед клітинних компартментів відмічено у лізосомальній фракції нирок — у 2300 разів. Слід вважати, що одержані дані не випадкові, тому що:

- фоновий вміст ртуті у компартментах клітин паренхіматозних органів білих щурів контрольної групи був надзвичайно низьким (нерідко, як у головному мозку, на межі чутливості методу);
- в літературі є повідомлення про накопичення у клітинах епітелію проксимальних ниркових каналців краплин ВМ у електронейтральній формі;
- в проведених нами дослідженнях різко підвищувався також вміст Hg у МХ клітин нирок (майже у 1000 разів);
- мало місце також значне підвищення активності маркерних ферментів МХ і ЛЗС, що можливо лише при різкому підвищенні проникливості і деструкції відповідних клітинних органел.

В цьому плані представляло інтерес проаналізувати деякі особливості змінення активності ферментів у клітинних компартментах паренхіматозних органів експонованих тварин. Дослідження показали наявність суттєвих розбіжностей у характері спостережуваних змін активності ключових ферментів МХ і ЛЗС печінки і нирок експонованих ртуттю тварин (рис. 38).

Як можна бачити з представлених на рис. 38 діаграм, як в гомогенаті печінки, так і в клітинних фракціях найбільш виражені зміни стосувалися у активності СДГ. Особливо чітко це просліджується у МХ, де активність гідролаз (КФ і ЛФ) по відно-

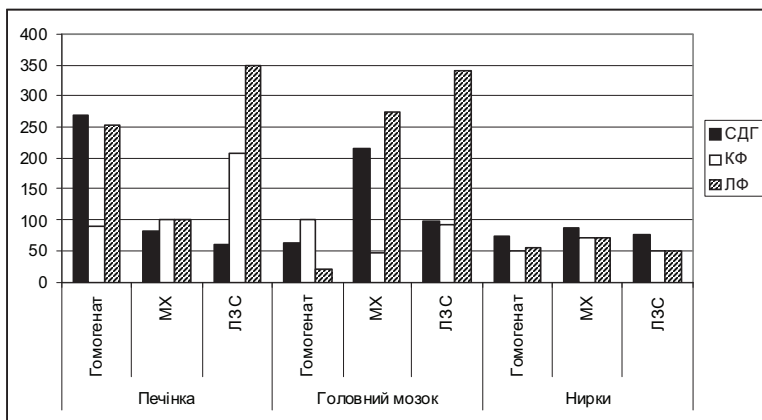


Рис. 38. Зміни (по відношенню до контролю, %) активності ферментів в гомогенаті і в клітинних фракціях тканин щурів (гостра експозиція хлоридом ртуті, 10 мг/кг, виведення з експерименту через 1 добу).

шенню до контролю практично зовсім не змінювалась. Проте, у гомогенаті і фракції ЛЗС активність маркерного лізосомального ензиму ЛФ суттєво підвищувалась (на 152 і 244 %, відповідно).

У гомогенаті головного мозку експонованих ртуттю щурів активність СДГ знижувалася на 30, а ЛФ — на 81 %, тоді як активність КФ практично не зазнала змін. У фракції лізосом суттєвих змін зазнала лише активність ЛФ (маркерний ензим), тоді як в лімітуючій фракції МХ, що забезпечує енергетичні потреби ЦНС, спостерігалось підвищення активності СДГ і ЛФ (на 9 і 75 % по відношенню до контролю, відповідно), а також різке пригнічення активності КФ (на 53 %).

Інакша картина спостерігалася у нирках. Як у гомогенаті, так і у досліджених субклітинних фракціях (МХ і ЛЗС) спостерігали суттєве, у порівнянні з контролем, зниження активності всіх досліджених ключових ферментів енергетичного метаболізму та детоксикаційної функції. Причому, активність СДГ була пригнічена приблизно у 2 рази менше за рівень інгібування лізосомальних ферментів КФ і ЛФ.

Формування системи транспорту, детоксикації і виведен-

ня токсичних ВМ з організму відбувається на клітинному рівні. Оскільки ці функції просторово розподілені (компаратменталізовані) у різних субклітинних фракціях, в спеціальній серії досліджень вивчено дію ртуті (0,5 мг/кг) на функціональний стан маркерних ферментів мітохондрій (СДГ) і лізосом (КФ та ЛФ). Для цього двом групам білих безпородних щурів (по 4 тварини в кожній групі) одноразово інтраперітонеально вводили водний розчин HgCl_2 (0,1 мг/кг по металу), в одній з яких було попередньо індуковано синтез МТ в/ш введенням хлориду цинку в дозі 50 мг/кг за 3 доби до досліджу. Третя і четверта групи тварин (інтактні і такі, що одержували тільки цинк) служили контролем.

У печінці і нирках спочатку визначали вміст МТ (табл. 40).

Як можна бачити з представлених у таблиці даних, через 3 доби після в/ш введення хлориду цинку в дозі 50 мг/кг підвищується вміст МТ в печінці та нирках в 7,66 та 3 рази, відповідно. Експозиція HgCl_2 через добу також викликала зростання вмісту МТ в 1,54 разів в печінці та в 1,97 — в нирках. Зміна вмісту МТ при введенні HgCl_2 на фоні ZnCl_2 була недостовірною щодо контролю-2 в печінці, а в нирках — спостерігався рост близько 25 % у порівнянні з контролем-2. Це свідчить про те, що синтезований в печінці після введення цинку МТ ефективно зв'язує ртуть, в той час як в нирках, які є основною мішенню комплексу Hg -МТ та інших транспортних форм ртуті, є потреба в додат-

Таблиця 40

Вміст МТ у паренхіматозних органах білих щурів після індукції його синтезу шляхом експозиції цинком ($n = 4$)

Група тварин	Досліджені органи	Вміст МТ, нмоль/г (мкмоль/кг)	
		Печінка	Нирки
Інтактні (контроль-1)		$4,1 \pm 0,2$	$6,3 \pm 0,3$
Індуція синтезу МТ цинком (контроль-2)		$31,4 \pm 1,9$	$19,1 \pm 1,3$
Експозиція HgCl_2		$6,3 \pm 0,5$	$12,4 \pm 1,1$
Експозиція HgCl_2 після введення цинку		$29,2 \pm 2,1$	$24,8 \pm 1,7$

ковій кількості МТ для її детоксикації, що ми і спостерігаємо в нашому досліді.

Зміни в концентрації МТ в органах мішенях узгоджуються

Таблиця 41

Вміст ртуті у субклітинних фракціях білих щурів, нг/г тканини
($n = 4$; $p < 0,050$)

Орган	Субклітинна фракція	Група тварин, вміст Hg, нг/г тканини		
		Контроль 1	Експозиція Hg	Експозиція Hg після індукції МТ
Печінка	Ядра	0,755 ± 0,034	2,304 ± 0,094	1,075 ± 0,071
	Лізосоми	1,200 ± 0,005	24,843 ± 0,899	33,711 ± 0,774
	Мітохондрії	0,620 ± 0,002	6,015 ± 0,225	3,872 ± 0,179
Нирки	Ядра	0,694 ± 0,03	1,811 ± 0,085	1,141 ± 0,072
	Лізосоми	1,550 ± 0,007	35,623 ± 1,600	56,122 ± 1,920
	Мітохондрії	2,228 ± 0,011	22,425 ± 1,727	15,244 ± 0,524

з вмістом ртуті в клітинних компартментах печінки і нирок (табл. 41)

З представлених у таблиці даних видно, що мали місце суттєві, статистично достовірні відмінності вмісту Hg в усіх без виключення субклітинних фракціях щурів основних груп у порівнянні з контролем. Більш детальний аналіз показує, що розподілення токсиканту у компартментах клітин усіх обстежених органів було не рівномірним.

Найменший рівень накопичення Hg відмічався в ядерній фракції. Проте, у порівнянні з контролем рівень накопичення ртуті збільшився у щурів без попередньої індукції МТ в печінці у 3,1, у нирках — у 2,6, а після індукції — в 1,4 рази в печінці та майже в 1,65 — в нирках. В мітохондріях (МХ) печінці і нирок рівень вмісту ртуті виріс у 9,7 і 10,1 разів відповідно у щурів без індукції МТ і в 6,2 та 6,8 разів відповідно після індукції МТ. Аналіз результатів дослідження свідчить про те, що попередня індукція МТ суттєво захищає найбільш чутливі компартменти клітин від потрапляння ртуті. Найбільший рівень зростання вмісту ртуті серед клітинних компартментів відмічено у лізосомальній фракції (ЛЗС) нирок — у 14 разів без індукції МТ та у 22 рази після

індукції, та печінки (у 11,3 та 15,3 разів, відповідно). Отримані результати підтверджують гіпотезу щодо направленого транспорту комплексів Hg-MT в лізосоми для виведення з клітини.

Дослідження особливостей змінення активності ферментів у клітинних компартментах паренхіматозних органів експонованих тварин показали наявність суттєвих розбіжностей у характері змін активності ключових мітохондріальних і лізосомальних ферментів печінки і нирок, що можливо лише при різкому підви-

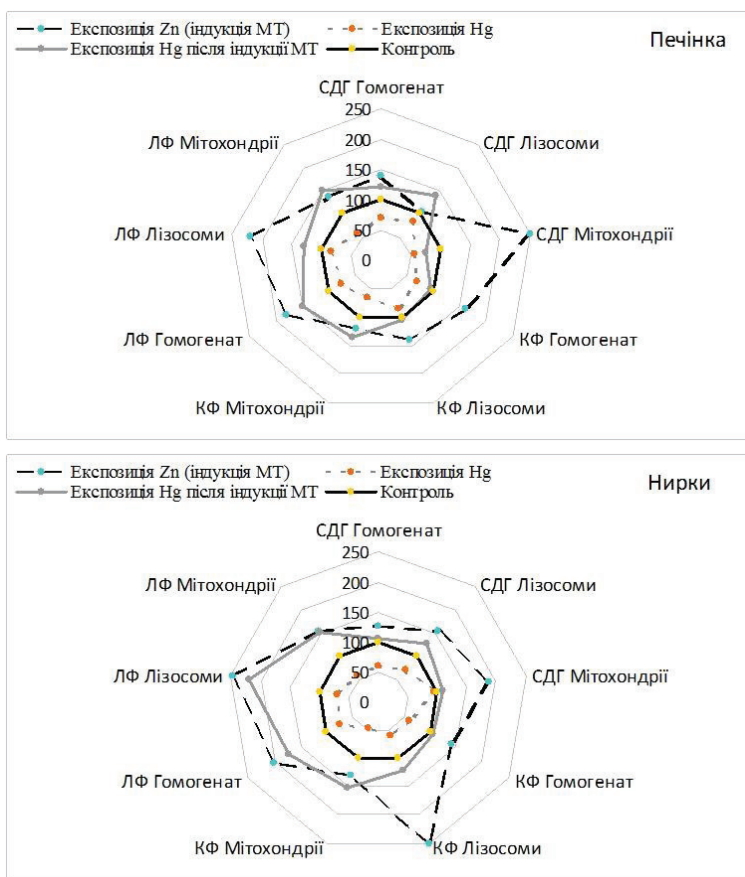


Рис. 39. Зміни (по відношенню до контролю, %) активності ферментів в гомогенаті і в клітинних фракціях тканин шурів (гостра експозиція хлоридом ртуті, 0,5 мг/кг внутрішньочеревно

щенні проникливості і деструкції мембран відповідних клітинних органел (рис. 39).

Як видно з наведених на рисунку даних, відмічається не тільки органна (в залежності від потужності активності ферменту), а й компартментальна (переважне знаходження маркерного ензиму) розбіжність у токсичних ефектах ртуті та антитоксичної дії МТ (хоча деякий вплив на останній має й навантаження організму цинком — тобто результат реалізується завдяки сполученій дії $Zn+MT$).

Кисла фосфатаза реагує і є інформативним біомаркером ртутної інтоксикації через свою лізосомальну компартменталізацію [310]. Оскільки експеримент був поставлений на щурах-самцях, можна вважати, що реакція ферменту, яка визначалася в наших дослідах, сумарно відбиває токсичний ефект (і, відповідно, антитоксичну дію) дослідженого токсиканту і, відповідно, антитоксичної дії МТ, що відбувається за участю КФ печінки, еритроцитів, тромбоцитів і простати. Проте, найбільші кількісні зрушення, як в деструктивному, так і у відновлювальному напрямку, простежується в нирках, що пов'язане з органоспецифічною дією застосованого металу-токсиканту.

Лужна фосфатаза, яка реагує на експозицію ртуттю, переважно гепатобіліарного та ренального походження [311]. Ефект токсичної дії складається з безпосереднього блокування сульфгідрильних груп у активному центрі ферменту та заміщення в ньому цинку на ртуть (внаслідок більш високої афіності ртуті до апоферменту). Тому діє подвійний механізм металотоксикозу — ферментотоксичність та вторинна нестача біоактивного та біодоступного цинку. Ефективність в цьому сенсі замісної дії екзогенного цинку не викликає сумнівів внаслідок подвійної антитоксичної дії комбінації цинку та експресії синтезу МТ.

Сукцинатдегідрогеназа, як відомо [312], є одним з найбільш інформативних і надійних біомаркерів дисфункції МХ. І хоча він характеризується як найбільш потужний і незалежний від окисдно-відновлювального коферментного комплексу $NAD^+|NADH$ [313], ртутна інтоксикація призводить до суттєвих змін (інгібування) його активності, а підключення МТ-залежного антитоксичного механізму вже в досить короточасному досліді

(до 7 діб) дає змогу захистити організм піддослідної тварини від металотоксикозу на органному та субцелюлярному рівнях. Це досить чітко простежено у представлених на рис. 39 результатах наших досліджень.

Одержані експериментальні данні поглиблюють наші уявлення про патогенетичні механізми токсичності малих доз ртуті. По-перше, це стосується енергозабезпечення провідних органів і систем при експозиції організму Hg. Як можна бачити з наведених на рис. 39 даних, саме в печинці, де проходять найважливіші процеси детоксикації ксенобіотиків, активність СДГ зростала на 64 %. Енергетика гепатоцитів, очевидно, переходить на більш енергопродуктивний, другий вузловий пункт переносу електронів у енергетичному ланцюзі. Підвищується активність всіх флавопротеїдів, що мають ферментативні властивості, до яких, поряд з суто мітохондріальними ензимами, такими як СДГ та NADH-дегідрогеназа, належать також супероксиддисмутази.

Сигнали для активації СОД можуть мати однакову природу при дії різних чинників. Але пул СОД у клітинах дуже лімітований. ВМ його не тільки швидко використовують, призводять до зниження активності ферменту, відсутність або інгібування якого призводить до підвищення швидкості реокислення відновленого флавіну з продукцією пероксидів (головним чином, H_2O_2) [314]. Тому оксидативний стрес тісно пов'язаний з недостатньою енергопродукцією саме мітохондріальної ланки забезпечення клітини АТФ та інших сполук з багатими енергією зв'язками [315]. В цьому плані дуже важливими представляються результати щодо активності ферментів у мітохондріальній фракції, де ензиматична активність мала виражену тенденцію до зниження, в тому числі СДГ достовірно ($p < 0,05$). Оксидативний стрес починається з ретикуло-ендотеліальної мережі, викликає відкриття пор, пошкодження мембран МХ і вихід мітохондріальних ферментів у цитоплазму. Однак, доза занадто мала, викиду СДГ та інших ферментів не спостерігається, що проявляється у достовірно ($p < 0,05$) зниженій активності СДГ у надосадочній фракції.

Серед найбільш чутливих до рівню забезпечення киснем і енергопродукції формування організму є ЦНС. Тому законо-

мірно, що за виключенням ЛФ, відповідальної за виведення ртуті з тканин мозку, ферментативна активність більшості представників енергетичного пулу клітин, що забезпечують трофічні функції нейронів, була знижена. Саме при таких умовах полегшується транспорт ртуті крізь гематоенцефалічний бар'єр, тим більше, що й іонізовані, і органічна (метильована) форми ртуті перетинають цей бар'єр у зв'язаних з тіоловими сполуками комплексів [316]. Особливо важливу роль в цьому процесі відіграє цистеїн, який утворює з ртуттю досить тривкі кон'югати [317]. Таке явище одержало назву «мімікрія важкого металу», що є притаманним і для ртуті.

Оскільки функцію транспорту Hg в нирки цілеспрямовано здійснює МТ, це призводить не тільки до найбільш високого вмісту ртуті у всіх субклітинних фракціях нирок, але й до тотального зниження ферментативної активності в них, в середньому на (25-50) %. Тому й феномен нефротоксичності чітко просліджується у всіх серіях наших експериментальних досліджень.

Інтегрально процеси токсикодинаміки та біотрансформації ртуті у клітинах епітелію проксимальних канальців нирок піддослідних тварин представлені на рис. 40.

При розгляді поданої на малюнку схеми видно, що в токсикодинаміці ртуті в клітці беруть участь практично всі клітинні компартменти, її енергетичний і біосинтетичний компоненти, що формують інтегральну систему детоксикації та виведення з організму надходить ртуті.

Не випадково, A. Leiva-Presa *et al.* [318] підкреслюють, що, на відміну від поведінки в розчинах, в біологічних системах і організмі людини та тварин провідну роль в проявах токсичності грають не стехіометрія і тип координаційних зв'язків іона металу з відповідними лігандами, а компартменталізація металобілкових комплексів зі значною зміною рН. Важливо також враховувати час контакту, який визначає включення в процеси пошкодження і детоксикації різноманітних (взаємопов'язаних) регуляторних клітинних систем, які формують систему взаємодії на молекулярному рівні. Найбільш детально наявні з даної проблеми дані були проаналізовані R.K. Zalups [319].

Проведений аналіз охоплює практично всі основні аспек-

ти прояву токсичних властивостей конкретним металом, і в той же час розкриває все різноманіття механізмів, що включаються в формування патогенетичного процесу (металлонефропатії), в яких активно бере участь МТ і утворені ними комплекси з відповідним токсичним металом.

Положення про високу динамічність разом зі складністю тіолатних комплексів ртуті дозволяє припускати наявність специфічної стехіометрії і координатної геометрії комплексів Hg-MT. Ймовірно, саме ця особливість може служити поясненням труднощів, що виникають при спробі використання ртуті в якості індикатора при визначенні МТ в біологічних об'єктах методом насичення. При моделюванні взаємодії Hg з МТ *in vitro* при відносно високих концентраціях ртуті (1-10 ммоль/л), вивчено [149] взаємодію Hg з комплексом Zn₇-MT. При рН 7 відбувається перекомплексоутворення в Hg₁₅-MT і Hg₁₆-MT через проміжну серію Zn-Hg-містячих комплексів різного стехіометричного складу. Кінетика процесу така, що повне заміщення цинку ртуттю відбувається за 24 год. Стадійність цього процесу і залежність

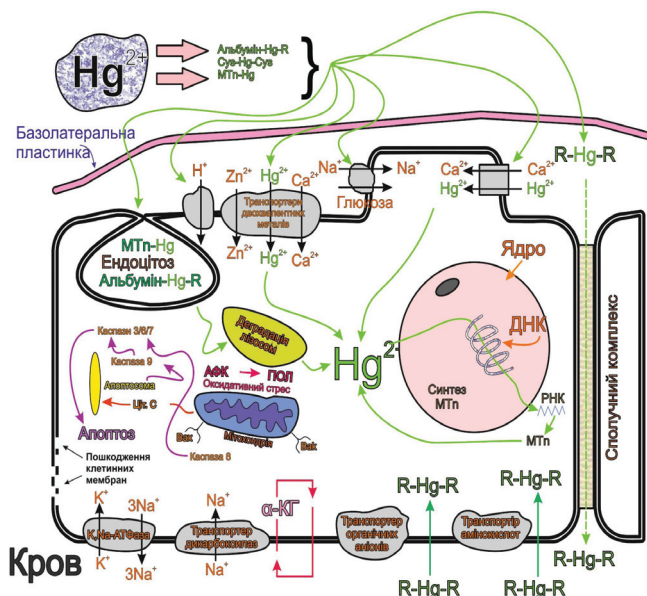


Рис.40. Схема транспорту і біотрансформації ртуті в епітеліальних клітинах проксимальних каналців нирок.

від кількості атомів цинку в вихідному Zn-MT комплексі дозволяє певною мірою пояснити постуловану багатьма авторами тезу про регуляторну роль цинку в детоксикації важких металів MT. Ймовірно, кількість обмінюваного цинку визначає інтенсивність зв'язування і подальшої елімінації ТМ за участю MT. Зниження рН до 3 істотно впливає на стехіометрію і структуру утворених комплексів, змінюючи конформацію молекули MT. Це може відігравати важливу роль в процесах метаболізації комплексу Hg-MT в лізосомах *in vivo*. Залежність складу утворених комплексів Hg-MT від часу взаємодії (кінетика комплексоутворення) підкреслює поетапний характер взаємодії ртуті (а ймовірно, і інших металів) з білками, що здійснюють транспорт до клітин-мішеней і вторинний розподіл металів у клітинах. Це, певною мірою, визначає здійснення MT захисних функцій, що виходять за рамки транспорту і підтримки гомеостазу есенціальних і токсичних металів в клітині.

Як можна бачити на схемі (рис. 40), існують декілька провідних шляхів транспорту Hg у клітину. На першому етапі доставка ртуті в клітину здійснюється за рахунок переважно білкового, тіолового транспорту, сімтранспорту з катіонами есенціальних металів, аніонів, а також ендомітозу вміщуючих ртуть макромолекул.

На другому етапі ртуть визволяється від макролігандів головним чином завдяки дії широкого спектру лізосомальних пептидаз та гідролаз, що супроводжується пошкодженням лізосом, МХ з відкриттям мембранних пор і активацією зворотнього транспорту K^+ та Na^+ . Утворення АФК веде до оксидативного стресу з виходом цитохрому С, який є однею з сигнальних сполук, відповідальних за запуск процесу апоптозу. Останній призводить до проліферації епітеліальних клітин, а за умови подальшого підвищення вмісту ртуті — до програмованої смерті і відторгнення контамінованих Hg клітин.

HgCl₂ широко використовується для експериментального моделювання гострої ниркової недостатності («сулемовая нирка») [320]. Було зроблено морфометричне дослідження для вивчення впливу двох сублетальними доз ($T_1 = 1$ мг/кг і $T_2 = 3,5$ мг/кг) HgCl₂ в проксимальних канальцях щурів. Проводили

кількісне визначення ендоплазматичний і ядерних перетворень в епітеліоцитах контрольних і піддослідних тварин. У перших спостерігалися поодинокі пошкодження клітин, а зміни в ядрах були відсутні. HgCl_2 викликав прогресивно зростаючу атрофію проксимальних канальців. У групі T_1 , некроз був обмежений клітинами прямого канальця, в яких спостерігалася часткова сегрегація ядерець. У групі T_2 атрофія була особливо велика в звивистих і прямих канальцях, ядерець було повністю сегрегovanого і перетворено в видимі під мікроскопом скорочення включення. Ультраструктурний аналіз підтвердив поява дозозалежних змін проксимальних канальців, мали місце некроз, апоптоз, сегрегація ядерець, набухання мітохондрій, вакуолізація. Таким чином, в нирці щури HgCl_2 викликала дозозалежні зміни не тільки в цитоплазмі, але також і в ядрах клітин проксимальних канальців. А Stacchiotti *et al.* вважають [321], що ці результати допоможуть краще зрозуміти патогенез нефротоксичності ртуті.

Процес апоптозу і некрозу клітин епітелію найбільш чітко спостерігається в дослідях *in vitro*.

6.2. Дослідження *in vitro*

Чутливість до ртуті епітелію проксимальних канальців нирок не є винятковим феноменом, а представляє біологічну закономірність, характерну для впливу ряду важких металів, в тому числі, кадмію [322]. Оскільки нефрон для звичайних токсикологічних досліджень є досить важко досяжним, в нашій лабораторії для вивчення особливостей реалізації клітинних механізмів токсичної дії малих доз ртуті широко застосовується як модель для досліджень *in vitro* переживаючий відрізок порожньої кишки білих щурів у живильному середовищі Хенкса [323]. На такий спосіб проводяться дослідження і в інших лабораторіях [324]. Вибір об'єкту дослідження обумовлений тією обставиною, що існує відносно близька аналогія між різними видами епітелію, перш за все, між нирковим та інтестинальним епітелієм за походженням, структурою і багатьма функціональними особливостями. Але в останньому випадку відслідити динаміку металотоксикопатії набагато легше.

Досліди проводили з різними концентраціями ртуті у заповнюючому розчині (0,1 мг/л, 0,5 мг/л, 5,0 мг/л і 50,0 мг/л в фіз. розчині), для двох форм ртуті — неорганічної (сулема) і органічної (тимеросал), а також з різною за тривалістю експозицією (15, 30, 45 хвилин, 1 і 2 години). Порівняльні дослідження проведені з розчином хлориду кадмію (0,5 мг/л). Після експозиції визначали вміст кадмію і ртуті у внутрішньому, зовнішньому розчинах і стінці кишки, вміст вільних SH-груп, активність ПОЛ, антиоксидантних ферментів, а також число апоптозних клітин епітелію, число лейкоцитів у розчині з середовищем Хенкса.

Дослідження показали, що більша частина введеного в розчин ВМ (як ртуті, так і кадмію) поглинається з заповнюючого кишку розчину тканинами її стінки (табл. 42). У зовнішньому розчині Хенкса не було помітного збільшення концентрації ВМ.

Серед показників, що використовували як біомаркери, за основний було прийнято число апоптозних епітеліальних клітин, які надходять із стінки кишки у внутрішній розчин. При цьому ми виходили з сучасної концепції загибелі клітин, згідно з якою процес апоптозу розглядається як фізіологічне та перехідне явище з можливістю елімінації клітин, що закінчили свій життєвий шлях або зазнали пошкодження, без розвитку основних патологічних симптомокомплексів (наприклад, запалення). Отанні є показниками включення патофізіологічних механізмів, які за звичай ведуть до некротизації клітин і відповідної тканини

Таблиця 42

Розподілення ртуті між елементами середовища на сегменті порожньої кишки, HgCl_2 , експозиція 30 хвилин, $n = 3$, $P = 0,95$

Концентрація Hg у внутрішньому розчині, мг/л		Концентрація Hg у зовнішньому розчині, мг/л		Вміст Hg в стінці кишки, мкг/г
До експоз.	Після експоз.	До експоз.	Після експоз.	
Фізрозчин	$0,0002 \pm 0,0001$	$0,0005 \pm 0,0001$	$0,0013 \pm 0,0001$	$0,018 \pm 0,002$
0,1	$0,0211 \pm 0,0007$			$0,81 \pm 0,04$
0,5	$0,086 \pm 0,003$			$4,2 \pm 0,1$
5,0	$0,95 \pm 0,02$			$40,5 \pm 0,8$
50,0	$11,4 \pm 0,8$			$386,0 \pm 7,4$

(рис. 41).

Проведені дослідження дозволили обґрунтувати оптимальний термін експозиції (табл. 43). Як видно із представле-



Рис. 41. Співвідношення провідних механізмів розвитку загибелі клітин при дії малих доз важких металів

них в таблиці даних, при концентрації ртуті 0,1 мг/л і короткому часі експозиції апоптозні епітеліальні клітини в розчині були відсутні. Довгострокова експозиція з $C_{Hg} = 50,0$ мг/л викликала виражений некроз клітин епітелію. Порівняння одержаних даних дозволило аргументувати 30-хвилинну експозицію як оптимальну для вивчення початкового етапу та розвитку апоптозно-

Таблиця 43

Визначення оптимального часу експозиції при введенні $HgCl_2$ у просвіт кишки у різних концентраціях

Час експозиції, хвилини	Кількість апоптозних клітин в розчині в просвіті відрізка кишки			
	$C_{Hg} = 0,1$ мг/л	$C_{Hg} = 0,5$ мг/л	$C_{Hg} = 5,0$ мг/л	$C_{Hg} = 50,0$ мг/л
15	—	—	6	93
30	3	9	24	112
45	5	21	66	—
120	7	41	145	—

Таблиця 44

Вплив сулеми, тимеросалу і хлориду кадмію в різних концентраціях на епітелій слизової оболонки тонкої кишки

Конц., мг/л	Біомаркер	Контр.	Сулема	Тімеросал	Хлорид кадмію
0,1	Кількість апоптозних клітин, кл./мм ³	0	3	0	0
	Кількість лейкоцитів, кл./мм ³	20	135	121	112
	Активність КФ, відн. од.	100,00	204,28	164,69	160,26
	Активність ЛФ, відн. од.	100,00	119,82	105,60	97,03
	Активність ГР, відн. од.	100,00	96,54	108,29	91,57
	Активність ПП, відн. од.	100,00	110,19	90,92	84,79
	Активність Г6ФДГ, відн. од.	100,00	108,75	132,50	149,05
	Активність СОД, відн. од.	100,00	128,53	105,38	96,55
	Вміст МДА (ферм), відн. од.	100,00	116,42	98,35	129,50
	Вміст МДА, (неферм), відн. од.	100,00	121,43	105,64	134,76
0,5	Вміст вільних SH-груп, відн. од.	100,00	88,31	135,95	95,40
	Кількість апоптозних клітин, кл./мм ³	0	9	4	4
	Кількість лейкоцитів, кл./мм ³	19	206	189	185
	Активність КФ, відн. од.	100,00	54,37	62,59	71,62
	Активність ЛФ, відн. од.	100,00	267,02	215,02	216,86
	Активність ГР, відн. од.	100,00	68,61	87,42	75,90
	Активність ПП, відн. од.	100,00	62,64	85,84	60,11
	Активність Г6ФДГ, відн. од.	100,00	84,75	112,55	90,15
	Активність СОД, відн. од.	100,00	68,35	85,94	65,85
	Вміст МДА (ферм), відн. од.	100,00	162,27	118,50	129,50
5,0	Вміст МДА, (неферм), відн. од.	100,00	132,74	109,53	145,64
	Вміст вільних SH-груп, відн. од.	100,00	61,99	185,84	74,12
	Кількість апоптозних клітин, кл./мм ³	2	24	48	49
	Кількість лейкоцитів, кл./мм ³	21	300	242	201
	Активність КФ, відн. од.	100,00	36,11	43,13	47,39
	Активність ЛФ, відн. од.	100,00	75,33	81,13	82,93
	Активність ГР, відн. од.	100,00	62,48	81,75	75,86
	Активність ПП, відн. од.	100,00	46,46	78,04	56,76
	Активність Г6ФДГ, відн. од.	100,00	74,35	82,15	76,25
	Активність СОД, відн. од.	100,00	63,45	65,41	58,83
50,0	Вміст МДА (ферм), відн. од.	100,00	162,27	126,50	149,85
	Вміст МДА, (неферм), відн. од.	100,00	256,74	132,63	223,25
	Вміст вільних SH-груп, відн. од.	100,00	33,31	211,70	42,55
	Кількість апоптозних клітин, кл./мм ³	0	112	104	99
	Кількість лейкоцитів, кл./мм ³	19	558	516	462
	Активність КФ, відн. од.	100,00	14,95	18,07	17,76
	Активність ЛФ, відн. од.	100,00	6,28	7,95	7,98
	Активність ГР, відн. од.	100,00	38,29	47,77	48,45
	Активність ПП, відн. од.	100,00	7,98	8,94	9,44
	Активність Г6ФДГ, відн. од.	100,00	54,37	72,25	66,45
	Активність СОД, відн. од.	100,00	40,56	65,41	58,83
	Вміст МДА (ферм), відн. од.	100,00	132,85	165,47	128,52
	Вміст МДА (неферм), відн. од.	100,00	196,69	174,06	212,76
	Вміст вільних SH-груп, відн. од.	100,00	8,59	192,02	11,65

го процесу при експозиції ВМ відрізка тонкої кишки.

Оскільки визначення кількісних параметрів процесу апоптозу в останні роки стало цілковито доступною методичною процедурою [325], ми використали цей біомаркер не тільки для встановлення факту ушкодження Нг слизової оболонки тонкої кишки, але й для порівняльного аналізу метаболічних зрушень при дії різних сполук ВМ. Отримані дані подано в табл. 44.

Наведені в табл. 44 результати досліджень ілюструють і підтверджують той факт, що у всьому діапазоні експериментально перевірених концентрацій спостерігається монотонна залежність активності ГП, ГР, вмісту МДА, числа лейкоцитів і апоптозних клітин від концентрації агенту, що був введений в сегмент кишки. При цьому, наспротив, активність КФ і ЛФ має екстремум, як воно можна бачити на рис. 42.

Мова може йти про прояв правила, згідно з яким великі дози токсиканту сприяють неспецифічній цитотоксичній дії з пригніченням лізосомальних ферментів, тоді як при низьких дозах відмічається специфічна дія ртуті, яка проявляється у переважно транзиторній активації ферментів. Наявність такого етапу токсичної дії малих доз ртуті, поряд з індивідуальними розбіжностями у чутливості організму до хімічної агресії, лежить в

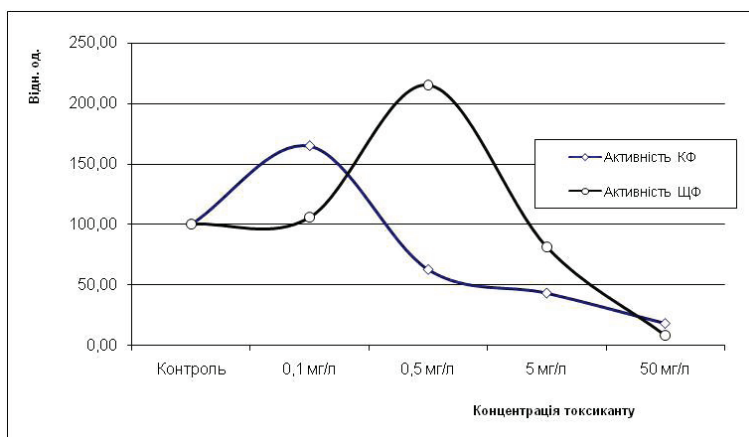


Рис. 42. Залежність активності кислої та лужної фосфатази у тканинах стінки тонкої кишки від концентрації токсичного агенту (наприкладі тимеросалу, при експозиції 30 хвилин).

основі парадоксальної токсичності, а також розкриває тимчасовий характер адаптації до отруту, гормезису тощо.

В ряду біохімічних показників залежність вмісту вільних SH-груп від концентрації токсичного агенту займає особливе місце (рис. 43).

За умови експозиції хлоридами ртуті та кадмію вміст вільних SH-груп в тканинах стінки тонкої кишки з підвищенням концентрації токсиканту змінюється, в той час як тімеросал призводить до зростання вмісту вільних SH-груп. Така динаміка може пояснюватись тим фактом, що ртуть і кадмій, за своєю хімічною будовою активно зв'язують вільні SH-групи, а тімеросал сам містить сульфідні зв'язки і може слугувати джерелом SH-груп.

Хронічна дія порівняно невеликих концентрацій ртутної пари (нижчих за ГДК_{р.з.} і незначно її перевищуючих) веде до розвитку мікромеркуріалізму — змін в організмі, що протікають повільно, розвиваються поступово, маскуючись великою кількістю неспецифічних ознак. За результатами дослідження [326], перші прояви мікромеркуріалізму спостерігаються при середньому вмісті ртуті в крові $0,089 \pm 0,003$ мкмоль/л і в сечі $0,136 \pm 0,004$ мкмоль/л після одного року експозиції. При хронічній інтоксикації парами ртуті виникає класична тріада, яка включає

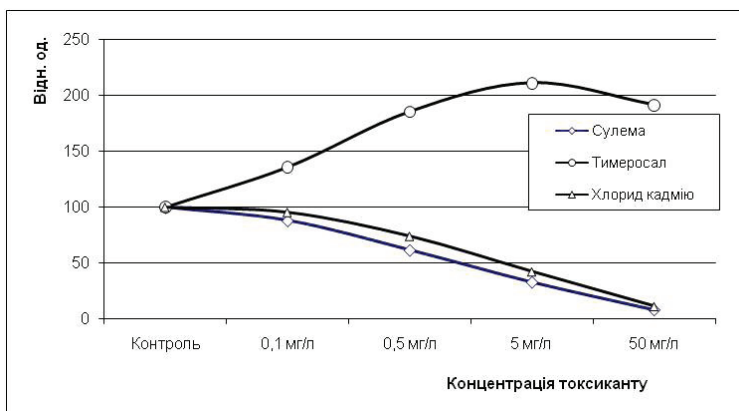


Рис. 43. Залежність вмісту вільних SH-груп в тканинах стінки кишки від концентрації токсичного агенту (експозиція 30 хвилин).

еретизм (психічні порушення), тремор і стоматит.

Чим менша діюча доза ртуті, тим більш різноманітні і неспецифічні симптоми ураження. Такий висновок витікає не тільки з наших експериментальних досліджень, але і підтверджується матеріалами клінічних спостережень і лабораторного аналізу.

Висновки

1. Серед учених немає єдиної думки з приводу кількісних значень «малих доз» важких металів. Про це свідчать численні дані літератури, в яких під поняттям «малі дози» фігурують величини не тільки Lim_{ch} і нижче, але і дози, що перевищують поріг хронічної дії у декілька разів.
2. Дія малих доз ртуті і її сполук звичайно в літературі визнається поняттям «мікромеркуріалізм».
3. На нашу думку, «мала доза» або «низький рівень» важкого металу — цей такий вміст його в оточуючому, виробничому і інших середовищах, яке викликає мінімальні зміни в організмі, що піддаються індикації, або не викликають таких.
4. У зв'язку з необхідністю кількісного вираження «мала доза» доцільно використовувати показник Lim_{ch} як мінімально діючу або відповідні значення ГДК як максимально недіючі рівні дії і як еквівалент поняттю «малі дози». В зарубіжній літературі їм відповідають величини NOAEL, NOEL, LOAEL і LOEL.
5. Завдяки удосконаленню і модернізації найпоширенішого в практиці лабораторій системи санепідагляду аналізатору ртуті «Юлія», а також завдяки систематизації і оптимізації комплексу заходів по пробовідбору, збереженню і транспортуванню проб, пробопідготовки, проведенню аналізу методом холодної пари і обробки одержаних результатів був підготовлений і затверджений Міністерством охорони здоров'я України нормативно-методичний документ МВ 10.1-115-2005 «Визначення вмісту ртуті в об'єктах виробничого, навколишнього середовища і біологічних матеріалах», що послужило кроком до скорочення невідповідності між досягненнями аналітичної хімії ртуті і можливістю її визначен-

ня в організаціях і установах системи санепідагляду.

6. Розроблений нами метод диференційованого визначення органічної і неорганічної форм ртуті, що увійшов до вищезазначеного документа, може стати передумовою для більш інформативному, правильному і точному визначенню санітарного значення рівнів ртуті в аналізованих об'єктах.

РОЗДІЛ 7. ВИПАДКИ ОТРУЄННЯ РТУТТЮ В УМОВАХ ВИРОБНИЧОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ТА У ПОБУТІ

Про токсичні, отруйні властивості ртуті було відомо давно. З розвитком наукових методів пізнання, з накопиченням емпіричних даних практичного використання ртуті в різних сферах життя і діяльності людини, з виникненням екологічної складової масової свідомості громадська думка з середини двадцятого століття схиляється до визнання необхідності обмеження використання ртуті і її сполук. До теперішнього часу ряд екологів, в тому числі провідних, світового рівня, закликають повністю виключити ртуть з усіх сфер застосування — від виробничої до побутової. Рішення рекомендаційного і законодавчого характеру про витіснення ртуті з промислових, медичних, культурно-побутових, військових та інших технологічних циклів приймаються комісіями парламенту Європейської співдружності, ЮНЕСКО, ВООЗ. Це призвело до того, що, незважаючи на значний загальний ріст промислового виробництва, світове виробництво і споживання ртуті за останні 20 років зменшилася на порядок. Просвітництво населення в питаннях небезпеки ртуті досягло такого рівня, що про токсичність цього металу відомо переважній більшості населення.

Практичним результатом зусиль, спрямованих на витіснення ртуті з усіх сфер людської діяльності стало зниження питомої частоти гострих отруєнь ртуттю і її сполуками. На даний момент випадки гострого отруєння ртуттю, тим більше з летальним результатом, відносяться до виключних, і актуальність цієї проблеми помітно знизилася. На сьогоднішній день основними факторами токсичного впливу ртуті є фактори малої інтенсивності. Основною областю інтересів токсикологів, що займаються дослідженням ртутної тематики, стає боротьба не стільки з меркуріалізмом, скільки з мікромеркуріалізмом і ультрамікромеркуріалізмом.

В останні роки випадки виробничо-зумовленого досить тривалого контакту зі ртуттю стали, на щастя, надзвичайно рідкісними. Але в середині січня 2006 р. в лабораторію відділу

токсикології УкрНДІ медицини транспорту за направленням судмедекспертизи звернулися 15 членів екіпажу італійського судна MSC «Carmen» (жителі Одеси і Одеської області) з проханням провести аналіз на вміст ртуті в біосубстратах. Вік моряків від 20 до 45 років. За словами моряків, на судні використовувалися несправні ртутні прилади, призначені для дистанційного вимірювання рівня рідин в цистернах і танках. Витік металевої ртуті з цих приладів відбувався в такій мірі, що краплі Hg знаходилися на підлозі багатьох приміщень у значних кількостях. Металева ртуть перебувала у закритих непривітрюваних робочих приміщеннях. Ситуація погіршувалася високою денною температурою повітря, яка в широтах плавання коливалася в межах 30-40 °C і постійною вібрацією, що викликало підвищену випаровуваність ртуті. Крім того, вираженість токсичного ефекту при спільному впливі з підвищеною температурою залежали від інших багатьох причин, серед яких зміна функціонального стану організму, порушення терморегуляції, втрата води при посиленому потовиділенні, зміна обміну речовин і прискорення багатьох біохімічних процесів. Почастішання дихання і посилення кровообігу призводили до збільшення надходження парів ртуті в організм через органи дихання. Розширення судин шкіри і слизових підвищувало швидкість всмоктування токсичних речовин через шкіру і дихальні шляхи. Крім того, динамічні фізичні навантаження активізували основні вегетативні системи життєзабезпечення — дихання і кровообіг, підсилювали активність нервово-ендокринної системи, а також ферментативні процеси. Більш швидкому розподіленню ртуті в організмі сприяло також пов'язане з фізичними навантаженнями збільшення швидкості кровотоку і хвилинного об'єму серця.

Після тритижневого періоду контакту зі ртуттю члени екіпажу стали скаржитися на погіршення стану здоров'я: головні болі, металевий присмак у роті, порушення сечовипускання, в окремих членів екіпажу почалися дерматити. Під час стоянки в Кейптауні моряки звернулися в медичну службу з проханням провести аналіз крові, волосся, сечі, а також повітря робочої зони на вміст ртуті. Після проведення досліджень моряки були відправлені додому до закінчення контракту.

Таким чином, в наш інститут моряки звернулися через 5-

7 днів після припинення контакту зі ртуттю.

Нами проведено визначення загальної ртуті в крові та сечі. Вміст ртуті в крові та сечі більшості обстежених не перевищував токсикологічної норми (50 (25) мкг/л для крові і 25 (10) мкг/л для сечі), однак був помітно вище середньопопуляційних значень для мешканців Одеси [327]. Під середньопопуляційними маємо на увазі величини, що спостерігаються нами у здорових неекспонованих осіб ($n = 25$) і в середньому складають для крові та сечі відповідно $11,2 \pm 0,4$ мкг/л і $4,1 \pm 0,3$ мкг/л. У обстежених нами моряків максимальна концентрація ртуті була виявлена у старшого механіка — 124,14 мкг/л у крові і 89,6 мкг/л у сечі.

Оскільки потрапляння ртуті в організм викликає індукцію синтезу МТ, нами були визначені концентрації цього білку в сечі та крові. Як можна побачити з даних табл. 45, вміст МТ в еритроцитарній масі розподілився в широкому діапазоні значень від 56,3 до 232,3 мкг/г білку, та в сечі від 0,11 до 0,72 мг/л. Кореляційний аналіз даних табл. 45 і 46 показав наявність кореляції між вмістом ртуті в крові і сечі (коефіцієнт 0,75; $p < 0,005$), ртуті

Таблиця 45

Концентрації Hg в крові та сечі моряків, експонованих ртуттю

№ зразку	Концентрація Hg, мкг/л	
	Кров	Сеча
M1	$18,55 \pm 0,82$	$7,22 \pm 0,35$
M2	$10,58 \pm 0,61$	$4,70 \pm 0,23$
M3	$16,14 \pm 0,68$	$6,36 \pm 0,42$
M4	$124,14 \pm 4,12$	$89,60 \pm 3,14$
M5	$7,02 \pm 0,33$	$10,00 \pm 0,62$
M6	$37,43 \pm 1,56$	$25,76 \pm 1,12$
M7	$14,36 \pm 0,53$	$7,17 \pm 0,37$
M8	$61,83 \pm 2,12$	$51,81 \pm 2,62$
M9	$31,00 \pm 1,32$	$29,24 \pm 1,17$
M10	$38,60 \pm 1,88$	$49,03 \pm 2,33$
M11	$38,35 \pm 1,89$	$12,95 \pm 0,97$
M12	$71,61 \pm 2,61$	$29,60 \pm 1,61$
M13	$39,40 \pm 1,36$	$34,78 \pm 1,83$
M14	$29,25 \pm 1,19$	$8,90 \pm 0,54$
M15	$23,57 \pm 1,12$	$67,50 \pm 2,94$

в крові та МТ в еритроцитах (коефіцієнт 0,74; $p < 0,005$), МТ в крові та сечі (коефіцієнт 0,70; $p < 0,005$).

Максимальний коефіцієнт кореляції спостерігався між вмістом ртуті та МТ в сечі (коефіцієнт 0,89; $p < 0,001$) (рис. 44). Цей факт можна пояснити строками проведення досліджень (5-7 днів після закінчення дії токсиканта) та тривалістю дії парів ртуті (більше 1 місяця). Саме концентрація ртуті в сечі в цей час відображає ступінь експозиції. Вона була максимальною у моряків, що працювали в машинному відділенні і мінімальною — у палубних матросів. Підвищені концентрації МТ в сечі підтверджують той факт, що цей показник може бути раннім біомаркером початкової стадії тубулоінтерстиційного нефриту, викликаного дією важких металів. Поява МТ в сечі в помітних концентраціях передуює вираженій протеїнурії, і у обстежених моряків була виявлена тільки у двох випадках.

Таким чином, при субхронічній експозиції ртуттю відбувається індукція синтезу МТ, яка залежить від дози. При нормальному вмісті ртуті в крові та сечі через декілька днів після

Таблиця 46

Концентрації металотіонеїнів в крові та сечі моряків, експонованих ртуттю

№ зразку	МТ _{ер.} , мкг/г білку	МТ в сечі, мг/л
M1	87,9 ± 9,1	0,14 ± 0,02
M2	56,3 ± 6,3	0,13 ± 0,01
M3	74,1 ± 8,1	0,18 ± 0,02
M4	232,3 ± 19,7	0,67 ± 0,05
M5	69,1 ± 7,1	0,28 ± 0,03
M6	101,9 ± 9,5	0,32 ± 0,03
M7	62,1 ± 6,9	0,16 ± 0,02
M8	215,3 ± 22,5	0,33 ± 0,03
M9	67,2 ± 6,8	0,39 ± 0,04
M10	112,3 ± 12,1	0,35 ± 0,03
M11	72,5 ± 6,9	0,34 ± 0,03
M12	133,9 ± 12,4	0,31 ± 0,03
M13	176,8 ± 11,9	0,40 ± 0,03
M14	112,8 ± 12,3	0,11 ± 0,01
M15	187,1 ± 14,6	0,72 ± 0,04

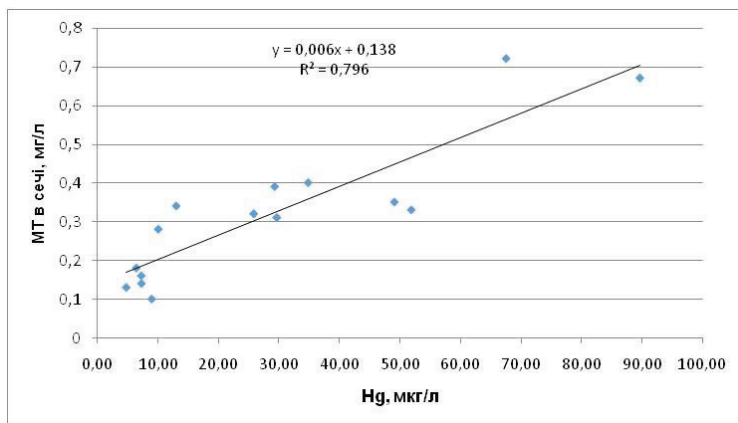


Рис. 44. Залежність між вмістом Hg та МТ в сечі моряків, експонованих парами ртуті.

закінчення потрапляння токсиканта в організм, підвищений рівень МТ в еритроцитах може бути єдиним критерієм експозиції, а підвищений рівень МТ в сечі є симптомом початкової стадії ниркової дисфункції, викликаной дією парів ртуті [328].

Ще один випадок дії низьких доз ртуті в умовах виробництва ми виявили в Управлінні Одеської залізниці. Адміністрація звернулася в нашу лабораторію з проханням провести аналіз біосубстратів і повітря офісних приміщень на вміст ртуті у зв'язку з скаргами на погіршення стану здоров'я деяких працівників, а

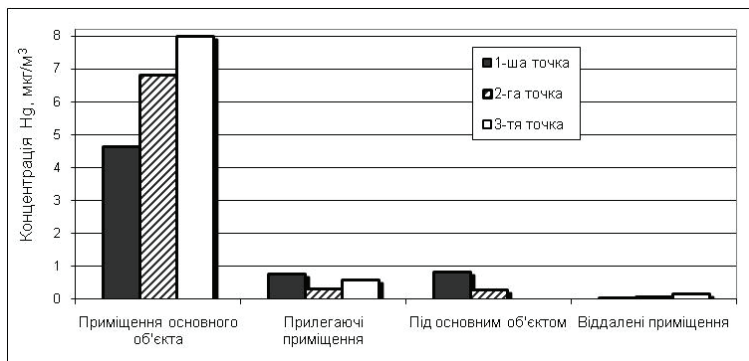


Рис. 45. Вміст ртуті в повітрі приміщень

саме на часті головні болі, підвищену стомлюваність, зниження потенції, депресивні стани, загальну слабкість.

Було обстежено 10 офісних приміщень і визначено вміст ртуті в крові, сечі і волоссі 32 працівників. Дійсно, в одному з приміщень було визначено вміст ртуті вище за ГДК_{с.д.}. На діаграмі (Рис. 45) представлений вміст ртуті в повітрі в трьох точках приміщення в залежності від близькості до контамінованої кімнати.

На рис. 46. представлена залежність вмісту ртуті в крові людей, що постійно знаходяться в кімнаті протягом робочого часу, від концентрації ртуті в повітрі офісного приміщення.

Коефіцієнт кореляції між вмістом ртуті в крові і в повітрі 0,94. Слід підкреслити, що вміст ртуті в крові людей, які звернулися зі скаргами на погане самопочуття, не перевищував допустимих значень, що рекомендуються ВООЗ (50,0 мкг/л), але був значно вищим, ніж у неекспонованих працівників з сусідніх «чистих» приміщень. Після проведених досліджень були проведені демеркурізаційні заходи і повний ремонт приміщення, який

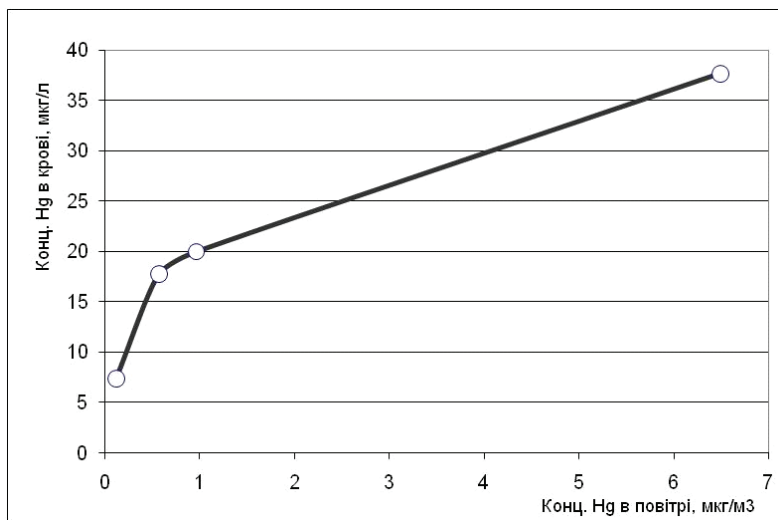


Рис. 46. Залежність вмісту Hg в крові людей від концентрації її в повітрі.

включав видалення штукатурки. Після цих заходів вміст ртуті в приміщеннях на перевищував ГДК_{с.д.} Працівники, в крові яких було знайдено концентрації ртуті вище за 15 мкг/л, пройшли реабілітацію в Одеському центрі профпатології.

Окрім випадків групових обстежень, за останні 10 років нами проведений аналіз на ртуть 879 біосубстратів людей різного віку з підозрою на ртутну інтоксикацію в побуті і на робочому місці. На відміну від обстежених працівників ОГАТС, ці люди скаржилися на стан свого здоров'я і були направлені лікарями різних спеціальностей. В більшості випадків ртуть визначалася як один з вірогідних токсикантів в числі інших потенційно небезпечних металів (кадмію, свинцю, талію і т.д.).

При обстеженні людей не варто забувати, що при наявності важких металів, в т.ч. ртуті, в тканинних депо концентрація цих елементів у крові та сечі може знаходитися в межах токсикологічної норми. Однак, при зміні зовнішніх умов (детоксикаційна терапія — хелатування, зміна режиму харчування (нестача кальцію або білкової їжі), голодування, менопауза або вагітність у жінок і багато інших причин), можливий вихід металу з тканинних депо, його повторне потрапляння в кров і вторинний розподіл в органи. У нашій лабораторії ми спостерігали зростання вмісту свинцю в крові вагітних жінок вище середпопуляційних значень [329], а також погіршення стану пацієнтів з раніше (кілька років тому) діагностованими отруєннями ртуттю при проведенні «профілактичних курсів детоксикаційної терапії». При цьому вміст ртуті в крові (нормальний до початку лікування) різко зростає, і пацієнти скаржилися на симптоми, що характерні для гострого отруєння ртуттю [330].

Практично в будь-якому місті в середньому не менше 20 % будівель шкільних і дошкільних установ характеризуються наявністю локальних джерел забруднення внутрішнього повітря ртуттю. У великих промислових містах ртутне забруднення виявляється в 30-50 % шкіл і в 25-30 % дитячих садків. Ртуть виявляється в повітрі житлових приміщень, офісів, магазинів тощо.

Наявність парів ртуті і її джерел особливо притаманна старому житловому фонду, колишнім і діючим лікарням, пол-

іклінікам і стоматологічним кабінетам (часто розташованим в житлових будинках), науковим установам, організаціям по ремонту побутової техніки, офісам і складським приміщенням, що знаходяться в колишніх виробничих будівлях.

Значна частина побутових джерел парів ртуті носить прихований характер. небезпека їх негативного впливу посилюється тим, що органи чуття людини не в змозі зареєструвати наявність парів ртуті в повітрі. Саме такі джерела є причиною хронічної інтоксикації і виникнення мікромеркуриалізму у людей, які довго перебувають в забруднених ртуттю невиконаних будівлях і приміщеннях, але особливо у дітей, підлітків, вагітних жінок, матерів-годувальниць, хворих людей.

Як підкреслювалося вище, сіль ртуті — сулема (ртуті дихлорид) не дисоціює на іони [331, 332] і завдяки цьому легко проникає через мембрану клітини [333].

В роботі [334] наведені такі офіційні дані про метаболізм ртуті. Приблизно 80 % ртутної пари, що надійшла інгаляційно, поглинається. Інформація щодо поглинання через легені інших форм ртуті у людини недостатня. Поглинання неорганічних сполук ртуті з харчових продуктів — приблизно 7-10 % прийнятої внутрішньої дози. Метилртуть в шлунково-кишковому тракті поглинається фактично повністю. Інформації про поглинання через шкіру недостатньо, хоча прийнято вважати, що більшість форм ртуті може в деякій мірі проникати через шкіру. У разі метилртути, отруєння наставало після нанесення на шкіру. Дані, отримані експериментально на тваринах, вказують, що найвищі концентрації накопичують нирки незалежно від того, яка форма ртуті застосовується. Розподіл ртуті між червоними клітинами і плазмою залежить від форми ртуті. Відношення вмісту в еритроцитах до вмісту в плазмі найбільш високо для метилртути (приблизно 10) і найнижче для неорганічної ртуті (приблизно 1) для людини.

Індикатором отруєння людей, хронічно експонованих метилртуттю, може виступати волосся. Концентрація ртуті в волоссі пропорційна концентрації в крові під час формування волосся. Більшість форм ртуті переважно виводиться із сечею та калом. У дорослих час напіввиведення неорганічних сполук

ртуті приблизно 40 днів. Виділення відбувається головним чином з калом, але при хронічному впливі роль виділення з сечею підвищується. Індивідуальна чутливість до неорганічних сполук ртуті (II) мало вивчена [335].

Існує тільки слабка кореляція між вмістом ртуті в крові або сечі і змістом її в цільовому органі [336, 337, 338]. При поглинанні парів виведення ртуті з крові відбувається швидко (період напіврозпаду в крові — 10 секунд, [339]) і відбувається накопичення в інших органах (мозок, нирки, печінку, щитовидна залоза, гіпофіз, і т.д.). Таким чином, дослідження крові дозволяє виявити головним чином недавню експозицію. Оскільки пошкодження нирок зустрічається через якийсь час, і ртуть виводиться менш ефективно [340, 341], вміст ртуті в сечі не надійний для діагностування через тривалий час після експозиції. Кращим індикатором хронічної ртутної інтоксикації є волосся [342, 343], хоча волосся — більш надійний індикатор для органічної ртуті, ніж для неорганічної. У початковій стадії ртутної інтоксикації зазвичай спостерігається високий гемоглобін, гематокрит, висока активність лужної фосфатази, і лактатдегідрогенази; а на більш пізніх термінах — критичний гемоглобін, гематокрит плюс низький оксигемоглобін [344].

Американська організація FDA (U.S. Food and Drug Administration) для діагностики токсичної дії ртуті пропонує використовувати фракційне визначання порфірина [345, 346]. Ртуть блокує ферменти, які здатні перетворювати деякі типи порфіринів в гемоглобін і АТФ. Структура кожного з порфіринів є високочутливим індикатором токсичної експозиції [347]. Токсичну експозицію ртуттю майже завжди супроводжує високий рівень предкопропорфірину і часто — копропорфірину.

Для виявлення ртутної інтоксикації можна використовувати пробу з провокацією з допомогою хімічних хелатних комплексів типу DMPS або DMSA (2,3-дімеркапто-1-пропансульфоновая кислота, або унітіол) [348], але DMPS може бути небезпечний для деяких людей — особливо тих, у які всі ще є амальгамні пломби або алергія на препарати сірки або сульфіти. Показники з використанням DMPS або DMSA показують кращу кореляцію з навантаженням організму і симптомами токсич-

ності, такими як концентрація уваги, пам'ять і порушення моторики. У США іноді використовують 16 мкг/л в сечі як верхню межу для ртуті після DMPS-провокації, і вважають більш високі рівні наслідком інтоксикації [349]. Однак одне дослідження [350] описує значні ефекти при більш низьких рівнях. Деякі дослідження показують велику ефективність DMSA при видаленні ртуті з мозку [351]. Зараз прийнято вводити DMSA по 50 мг перорально кожні 4 години протягом 3 днів і потім через 11 днів.

Наші спостереження показують, що використання унітіолу при давній або хронічній низькодозовій експозиції може викликати суттєве погіршення стану за рахунок мобілізації ртуті з депо і повторної інтоксикації, а також зниження кількості есенціальних мікроелементів, у великій кількості виведених при використанні унітіолу. Наслідком такої хелатотерапії є повне розбалансування елементного гомеостазу, для нормалізації якого потрібен значний час. Шкідливу дію ртуті при використанні унітіолу також описано раніше нашими колегами [352].

Використання EDTA (Трилон Б) має бути обмежена випадками з високими рівнями ртуті. Для зниження токсичності ртуті ефективно введення N-ацетилцистеїну (NAC) для збільшення клітинних рівнів глутатіону [353, 354, 355, 356, 357, 358], а також введення додаткового цинку [354], який викликає синтез MT. MT не тільки пов'язує ртуть в міцні малотоксичні комплекси, але і виступає потужним антиоксидантом, нейтралізуючи наслідки оксидативного стресу, викликаного інгібіруючим впливом ртуті на про- та антиоксидантні ферменти [359]. Ліпоева кислота різко збільшує виділення неорганічної ртуті (більше ніж в 12 разів), але знижує виділення органічної ртуті і міді. Ліпоева кислота проявляє захисний ефект від свинцевої або неорганічної ртутної інтоксикації завдяки антиоксидантним властивостям, але не повинна використовуватися при підвищеній концентрації міді.

На початку експозиції ртуттю організм, як система, що володіє імунітетом та іншими адаптивними механізмами, реагує підвищенням індикаторів; після тривалої експозиції тіло і імунна система неминуче адаптуються до хронічного отруєння і показники індикаторів знижуються. При цьому високий рівень

експозиції ртуттю з низьким вмістом ртуті в волоссі або сечі через тривалий час (декілька місяців) зазвичай не виключає ймовірність токсичного ураження органів-мішеней і потрібно використовувати додаткові маркери.

Наші численні вимірювання вмісту ртуті у людей різної статі, віку, стану здоров'я та способу життя дозволили виявити середнє значення в крові жителів Одеси і Одеської області. У неекспонованих людей воно становить 1-5 мкг/л. Вміст ртуті в крові визначається швидкостями двох процесів — надходження і виведення. У разі перевищення концентрації вище 10,0 мкг/л пацієнт повинен шукати джерело контакту зі ртуттю. Повторюємо, це не означає, що людина отруїлася, і це обов'язково завдасть шкоди його здоров'ю. Це означає тільки, що в його організм надходить більше ртуті, ніж в середньому в регіоні. Правда, слід зазначити, що аномально високі концентрації ртуті в крові спостерігаються також у пацієнтів з порушеними функціями печінки (порушене виведення). Такі дані ми отримали при обстеженні 8 пацієнтів гепатоцентру, які перенесли інфекційні гепатити. Середній вміст ртуті в їх крові наближався до 20 мкг/л.

Американська програма досліджень при підозрі на отруєння металевою ртуттю включає наступні показники:

1. - вміст лейкоцитів > 7500 або < 4500
2. - гематокрит $> 50 \%$ або $< 40 \%$
3. - лімфоцити > 2800 або < 1800
4. - вміст білка в крові $> 7,5 \text{ г} / 100 \text{ мл}$
5. - тригліцериди $> 150 \text{ мг} \% \text{ ml}$
6. - ртуть в волоссі $> 1,5 \text{ ppm}$ або $< 0,4 \text{ ppm}$ (не зрозуміло, чому рівень $0,4 \text{ ppm}$ вважається маркером експозиції)
7. - рівень оксигемоглобіну $< 55 \%$
8. - карбоксигемоглобін $> 2,5 \%$
9. - Індекс Т-лімфоцитів < 2000
10. - Пошкодження ДНК /рак
11. - вміст алюмінію в волоссі $> 10 \text{ ppm}$
12. - вміст нікелю в волоссі $> 1,5 \text{ ppm}$

13. - вміст марганцю у волоссі $> 0,3$ ppm
14. - імунна реактивність до ртуті, нікелю, алюмінію, і т.д.
15. - високий гемоглобін і гематокрит, висока лужна фосфатаза і лактатдегідрогеназа протягом початкових фаз експозиції; і низький гемоглобін і гематокрит плюс низький оксигемоглобін після тривалого терміну хронічної експозиції.

Якщо існує підозра, що інтоксикація викликана наявністю амальгамних пломб, то в Європі призначають дослідження слини [360].

Висновки

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 і 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 різноманітністю її форм, впливом на організм переважно малих доз і концентрацій, кількісне визначення яких за допомогою традиційного лабораторного аналізу є досить утрудненим і потребує необхідності 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 застосовується у вітчизняній та міжнародній практиці, виявив ряд недоліків, які усунени 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 транзитрна 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 інгібуванням 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 і апоптозних клітин від концентрації агенту, що був введений в сегмент кишки. У моряків, експонованих в рейсі розливою 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, супероксиддісмутази 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 населення, а також при про-

веденні лікувально-оздоровчих та реабілітаційних заходів.

10. На основі результатів проведених досліджень вдосконалені існуючі, а також обґрунтовані 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.

РОЗДІЛ 8. ПИТАННЯ ДЕМЕРКУРІЗАЦІЇ ТА ПРАВИЛА ПОВЕДІНКИ ПРИ РОЗЛИВАХ РТУТІ

На щастя, гострі отруєння ртуті зустрічаються вкрай рідко, але необхідно знати, як діяти при розливах ртуті в побуті та на підприємствах.

Гострі ураження людей можливі при концентрації парів ртуті в повітрі в межах 0,13-0,8 мг/м³ (нагадаємо, що ГДКв атмосферному повітрі 0,0003 мг/м³, максимально разова ГДК в робочій зоні 0,01 мг/м³, а середньозмінна 0,005 мг/м³). Залежно від кількості парів ртуті, що потрапила в організм, а також тривалості її впливу можуть спостерігатися гострі або хронічні отруєння. Як було вказано вище, ртуть вражає центральну нервову систему, серцево-судинну систему, шлунково-кишковий тракт, органи дихання, печінку, селезінку, нирки. Вражаюча дія проявляється, як правило, через певний проміжок часу (при гострому отруєнні — через 8-24 години). Симптомами гострої інтоксикації ртуттю є підвищена стомлюваність, загальна слабкість, сонливість, запаморочення, головний біль, слинотеча, нудота, блювота, болі при ковтанні, почервоніння, набухання і кравоточивість ясен, поява в них темної облямівки меркурій сульфід, стоматиту, набухання лімфатичних і слинних залоз, диспепсичні явища, коліт, тенезми, підвищується температура. При хронічному отруєнні при дії низьких концентрацій парів ртуті протягом тривалого часу спостерігається зниження працездатності, швидка стомлюваність, послаблення пам'яті і головний біль; в окремих випадках можливі катаральні прояви з боку верхніх дихальних шляхів, кровотеча ясен, легке тремтіння рук та розлад шлунку. Тривалий час ніяких ознак може й не бути, але потім поступово підвищується стомлюваність, слабкість, сонливість; з'являються — головний біль, апатія й емоційна нестійкість; порушується мовлення, тремтять руки, повіки, а у важких випадках — ноги і все тіло. Ртуть уражає нервову систему, а довгий вплив її викликає навіть божевілля.

При суттєвих розливах ртуті демеркурізацію повинні проводити фахівці, які мають необхідні засоби захисту органів ди-

хання (панорамний маска (фільтруючий протигаз) з коробкою марки Г (при концентрації парів ртуті в приміщенні до 0,1 мг/м³); ізолюючий дихальний апарат (при концентрації парів ртуті в приміщенні більше 0,1 мг/м³ або при невідомій концентрації).

Під незначним розливом ртуті розуміється розгерметизація (бій) побутового (лабораторного) термометра, або іншого приладу із загальною кількістю пролитої ртуті не більше 3 г. При незначних розливах ртуті необхідно:

1. евакуувати всіх людей із зони зараження;
2. провести ізоляцію приміщення з розливої ртуттю від сусідніх (суміжних) приміщень (щільно закрити двері, суміжні вентиляційні отвори);
3. зробити вимір концентрації парів ртуті в приміщенні з розливої ртуттю і суміжних приміщеннях;
4. відкрити навстіж вікна в приміщенні;
5. помістити розбитий прилад і осколки скла, що легко збираються в герметичну тару з водою;
6. уважно оглянути шви, стики, плінтуса на наявність ртуті (при необхідності — підняти плінтуса і провести обробку під ними);
7. вибрати вид демеркурізатора, виходячи з хімічної стійкості конструктивних матеріалів, узгодити метод з квартиронаймачем (хімічну демеркурізацію можна проводити тільки з письмової згоди господарів приміщення).
8. дати господарям приміщення рекомендації по подальшій обробці приміщення і необхідності постійного провітрювання приміщення протягом декількох діб.

Прибирання приміщення ведеться від периферії (від входу і стін) до центру розливу. Великі краплі ртуті знімають спеціальними пристосуваннями (совок, щітка, гумова груша з тонким наконечником і ін.) Методом «від себе», дрібні краплі збирають мокрою поролоновою губкою (у міру накопичення ртуті на губці, губка промивається в банку з водою). Після закінчення збору частинок ртуті, що можна побачити оком, всі матеріали (губку, тряпки тощо), які використовували для прибирання, поміщають в герметичну тару під шар води (наприклад, банка на

3 л з кришкою). При попаданні ртуті на килим він виноситься на вулицю для вибивання, надалі проводиться його провітрювання протягом 2-3 днів.

При значних розливах ртуті (3 гр і більше) або великій площі зараження необхідно проводити демеркуризаційні роботи по універсальній або комплексній технології, виходячи з результатів обстеження місця розливу і наявності необхідних реактивів. Додатково до наведених вище заходів необхідно звільнити приміщення, де проводяться демеркуризаційні роботи, від меблів і піддати її демеркуризації; якщо ртуть перебувала в розлитому вигляді в приміщенні тривалий час, може виникнути необхідність в знятті і утилізації підлогового покриття, шпалер, штукатурки. Необхідно забезпечити складування забрудненого ртуттю будівельного сміття на водонепроникній підстильці (толь, руберойд) і термінове вивезення його в місця, відведені для захоронення твердих відходів, закріпленим для цього транспортом. Нам довелося спостерігати, як в Управлінні Укрзалізниці в Одеській області за результатами вимірювань ртуті в повітрі робочих приміщень після розливу ртуті довелося проводити ремонт зі зняттям шару штукатурки зі стін та покриття з підлоги.

Підходи до хімічної демеркуризації суттєво відрізняються в різних країнах. Так Державна служба України з надзвичайних ситуацій України (<https://www.dsns.gov.ua/ua/Oberezhno—rtut.html>) рекомендує для хімічної демеркуризації у побуті використовувати міцний розчин перманганату калію (2 г/л). Таким розчином необхідно обробити місця розливу після збору основної ртуті, обробити взуття після виходу з забрудненого приміщення. Цей метод переводить дрібні краплі літкої елементарної ртуті Hg^0 в нелітку форму Hg^{2+} , яка далі вимивається з приміщення.

Такий спосіб хімічно обґрунтований і дієвий, але він має низку суттєвих недоліків:

1. Перманганат калію в Україні є прекурсором, він не продається в аптеках і магазинах реактивів, тому використання його найчастіше неможливе.
2. Якщо вдалось знайти невелику кількість перманганату, обробка його розчином приміщення призведе до появи стійких плям, які зіпсують підлогу та стіни.

Ми пропонуємо для первинної обробки приміщення після збору ртуті, яку можна побачити очима, використовувати розчин гіпохлориту натрію («Белізна»). Гіпохлорит натрію є сильним окислювачем, який лише трохи поступається перманганату калію. Але розчин його безбарвний і не пошкодить підлогу. Таким розчином необхідно залити підлогу та залишити на кілька годин для протікання реакції. Норма використання 1,0-1,5 л/м². Суть методу полягає в поетапному перекладі металевої ртуті в хлориди ртуті, а потім — в малорозчинний у воді і малотоксичний сульфід ртуті. У даній технології особливе значення має вологе прибирання приміщення. Роботи проводяться при позитивних температурах. Для приготування 10 л 20 % розчину хлорного заліза 2 кг речовини розчиняють в 8 л води. Щоб зменшити гідроліз, розчинення солі проводиться при охолодженні. Хлорне залізо додається в воду невеликими порціями і при постійному перемішуванні. Водний розчин хлорного заліза викликає сильну корозію металевих нефарбованих поверхонь, псування дерев'яних і деяких полімерних покриттів. Для запобігання цьому в приготований розчин за 1-2 години до застосування додають 50-60 г/л технічної крейди. У обприскувач заливається освітлений розчин. На поверхню, оброблену хлорактивним розчином («Белізна») і розчином хлорного заліза, наноситься 10 % розчин сульфиду натрію або 5 % розчин полісульфідів. Для приготування 10 л 10 % розчину сульфиду натрію в 9 л води розчиняють 1 кг Na₂S. За допомогою обприскувача на заражену поверхню наноситься методом зрошення або методом зрошення з одночасним протиранням капроною щіткою освітлений розчин «Білизни». Експозиція демеркуризації становить 8-10 годин. Після закінчення зазначеного часу на оброблену поверхню з обприскувача методом зрошення або методом зрошення з одночасним протиранням капроною щіткою наноситься водний розчин хлорного заліза. У разі інтенсивного перемішування розчин надає емульгуючу дію, в результаті чого «кульки» ртуті втрачають свою рухливість, деформуються і з часом перетворюються в дрібний сірий порошок. Норма витрати розчину демеркуризатора становить 2,5 — 3,0 л/м². Розчин залишають на поверхні на 1-2 доби до повного висихання. Після цього поверхню ретельно очищають від продуктів реакції.

При неможливості з будь-яких причин проводити експозицію протягом 1-2 діб в приміщенні допускається видалення розчину хлорного заліза з емульгованою ртуттю через 4-6 годин струменем води або щіткою. Всі змивні води повинні бути в обов'язковому порядку зібрані і згодом знешкоджені. На поверхню, що оброблена розчином гіпохлориту кальцію і розчином хлорного заліза, наноситься 10 % розчин сульфиду натрію або 5 % розчин полісульфиду натрію (калію). Поверхня постійно змочується протягом 8-10 годин. На похилих поверхнях для збільшення часу існування рідкої фази розчину демеркуризатора можна використовувати деревна тирсу. Сумарний час знешкодження великих розливів ртуті комбінованим способом становить 1,5 — 3,0 доби (без підготовчих операцій і вологого прибирання приміщення). На заключному етапі проводиться ретельне вологе прибирання, в ході якого легко видаляється нерозчинний у воді сульфід ртуті. Всі поверхні протираються ганчіркою насухо. Потім кілька разів підлога промивається. Всі ганчірки після прибирання необхідно помістити в пакет та герметично зав'язати.

Дуже цікаву універсальну технологію демеркуризації — переведення металевої ртуті в водонерозчинні, малотоксичні і хімічно інертні при нормальних умовах діїодид або комплексні сполуки ртуті — пропонують білоруські рятивники [361]. Ця технологія дозволяє також одночасно здійснювати візуальну індикацію місць скупчень ртуті на оброблюваній поверхні і проводити об'ємну обробку парами йоду всіх поверхонь, конструкцій, обладнання та інтер'єру приміщень зараженого об'єкту. При проведенні обробки не потрібно зняття підлог, шпалер, штукатурки, фарби і т.п. Дана технологія демеркуризаційної роботи може бути застосована на всіх без винятку об'єктах закритого (ізолюваного) типу.

У універсальній технології демеркуризації використовуються 10 % водні розчини сульфату міді (мідний купорос, яскраво-сині кристали, знаходиться у вільному продажі) і йодиду калію (білий порошок). Для приготування 1 літру таких розчинів потрібно 100 г речовини розчинити в 900 мл води. У результаті протікання реакції між розчинами сульфату міді і йодиду калію безпосередньо на забрудненій ртуттю поверхні виділяється

газоподібний йод, який є ефективним демеркурізатором у всьому обсязі зараженого об'єкту. Для нанесення робочих розчинів на забруднену ртуттю поверхню застосовуються різні розпилювальні пристрої з резервуарами для рідин (розпилювачі). При обробці сильно пористих поверхонь норма витрати вихідних робочих розчинів повинна збільшуватися в 1,5 рази. На оброблених двома вихідними розчинами поверхні після висихання можливо візуально визначити місця скупчення металевої ртуті (депо), які мають червоно-бурий колір (експозиція прояви фарбування коливається від 1 до 5 діб). Поверхня, не забруднена ртуттю, після висихання має блідо-рожеве забарвлення суміші солей. У виявлених «депо» при необхідності, додатково проводиться її механічний збір. Для більш повного видалення ртуті з «депо» через 5-7 діб проводиться повторна обробка із застосуванням шару тирси, оброблюваних послідовно тими ж розчинами демеркурізаторов (шар тирси може досягати 5-8 мм, експозиція контакту з «депо» — 5-10 діб). Нанесення нових поглинаючих шарів тирси триває доки на поверхні і всередині шару тирси не перестануть з'являтися червоно-бурі плями. Рекомендована норма витрати вихідних робочих розчинів повинна забезпечувати повне змочування шару тирси. Зазвичай залежно від характеру підстильної поверхні 3-5 разового нанесення поглинаючого шару тирси досить для повного видалення пролитої (депонованої) і зв'язаної сорбірованої матеріалами ртуті. Максимальний термін обробки (15-30 діб) можливий у випадку розливу великої кількості ртуті на пористу або дерев'яну поверхню з затіканнями в мікротріщини. Видалення тирси здійснюється скребками від периферії до центру. Зібрані тирсу та інші тверді матеріали після завершення всіх заходів завантажують в герметичну тару і видаляють з аварійного об'єкту для утилізації з дотриманнями заходів безпеки. У приміщеннях, які мають ртутьнепроникне покриття підлог (лінолеум, граніт, залізобетон, кахельна плитка), в залежності від кількості пролитої ртуті, може виявитися достатнім одноразового проведення обробки без застосування деревної тирси.

Такий спосіб обробки є досить коштовним за рахунок помірно-високої ціни сульфату міді і йодиду калію, але ці витрати суттєво нижчі у порівнянні з тими, що виникають при прове-

денні ремонтних робіт, до того ж реактиви є у вільному продажі в магазинах лабораторних реактивів.

В табл. 47 наведено якісні характеристики будівельних матеріалів щодо поведінки при контакті з парами ртуті.

З наведеного вище можна зробити наступні висновки: використання ртуті в побуті і у виробничих умовах технологічно і економічно виправдані, але вони вимагають додержання заходів безпеки. При аварійних розливах ртуті необхідно провести демеркурізацію, основні техніки якої добре відпрацьовані і дозволяють очистити приміщення до безпечних рівнів ртуті у повітрі при грамотному проведенні.

Таблиця 47

Відношення деяких матеріалів до ртутної пари [366]

Матеріали	Проникність	Адсорбція	Десорбція
Азбестовий картон	дуже хороша	Хороша	Дуже хороша
Азбофанера	Погана	Дуже хороша	-
Бетон простий	Хороша	Погана	Хороша
Бетон озалізнений	Дуже погана	Погана	-
Папір пористий	Дуже хороша	хороша	Дуже хороша
Дерево (дошка, фанера)	Середня	Погана	Погана
Картон	Хороша	Хороша	Хороша
Цегла червоний	Хороша	Погана	Хороша
Фарба на пористій основі	Погана	Середня	Середня
Лінолеум	Дуже погана	Дуже погана	-
Олійні фарби і лаки	Середня	Середня	Середня
нітрофарби	Дуже погана	Погана	-
плитка	Дуже погана	Дуже погана	-
Гума прокладкові: червона сіра	Дуже погана Дуже погана	Погана Дуже хороша	- -
Гума мікропориста	Хороша	Середня	Середня
Текстовинили	Середня	Дуже хороша	Середня
Тканини: білі чорні	Дуже хороша Дуже хороша	Середня Середня	Дуже хороша Погана
Толь	Погана	Погана	Погана
Фибра	Погана	Погана	Погана
Штукатурка неофарблена	Дуже хороша	Погана	Дуже хороша
Хлорвініл червоний	Дуже хороша	Дуже хороша	-

УЗАГАЛЬНЕННЯ. НОВІ ВИКЛИКИ В ПРОБЛЕМІ ТОКСИКОЛОГІЇ РТУТІ. МІНАМАТСЬКА КОНВЕНЦІЯ

В світі нових даних про механізми і маніфестацію токсичної дії ртуті на організм людини та тварин, у зв'язку зі змінами у структурі добування, виробництва, застосування та використання металу та його сполук, заміною багатьох ртутьвміщуючих промислових процесів і приладів на безртутні аналоги, а також виникненням нових галузей їх застосування, необхідно переглянути деякі прийняті раніше положення щодо екологічної і виробничої безпеки металу, а також відповісти на ряд нових та ще не вирішених питань. Серед них особливої уваги заслуговують такі, як встановлення біологічного значення малих та ультрамалих доз і концентрацій ртуті у довкіллі та біосистемах, співвідношення і біотрансформація різних форм, їх індикація і оцінка патогенетичної ролі у розвитку інтоксикацій, обґрунтування, розробка і впровадження в практику стандартизованих аналітичних методів дослідження для визначення вмісту ртуті в біологічних об'єктах і системах тощо.

Зазначені позиції віддзеркалюють провідні риси цієї гострої для всього людства багатоаспектної проблеми. Їй приділяють неослабну увагу ООН, ВООЗ, ЮНЕП, МРПТХР, МОП, інші міжнародні та національні організації [46, 47]. Інформованість суспільства у питаннях поводження з особливо небезпечними хімічними речовинами, в тому числі ртуттю, суттєво зросла після підписання і ратифікації Орхуської та Роттердамської конвенцій [362, 363, 364]. В 2003 р. був прийнятий міждержавний договір, спрямований на захист здоров'я людей і навколишнього середовища від антропогенних викидів та вивільнень ртуті і її сполук, які можуть призводити до отруєнь ртуттю — Мінаматська конвенція про ртуть (англ. Minamata Convention on Mercury). Згідно з конвенцією має регулюватися використання ртуті, скорочуватися виробництво деяких ртуть-вміщуючих приладів (медичних, люмінесцентних ламп). Також обмежується ряд промислових процесів і галузей, в тому числі гірничодобувна (особ-

ливо непромисловий видобуток золота), виробництво цементу [365]. З 2020 року конвенція забороняє виробництво, експорт і імпорт декількох різних видів ртутьвмісної продукції, в тому числі електричних батарей, електричних вимикачів і реле, деяких видів компактних люмінесцентних ламп (КЛЛ), люмінесцентних ламп з холодним катодом чи із зовнішнім електродом, ртутних термометрів і приладів вимірювання тиску. Вкрай важливо добитися того, щоб такі амбітні рішення не залишилися «романтичними» деклараціями. В цьому плані достатньо нагадати, що як діагноз «хвороба Мінамато» було надано наприкінці 60-х, а систему оздоровчих (для природного довкілля) і профілактичних (для здоров'я) заходів було розпочато в повному обсязі тільки на порозі 70-х — 80-х років минулого століття.

«Чи є в Росії хвороба Мінамато?» — з таким питанням у 1997 р. звернулася громадський активіст і журналістка Ольга Подколзина до громадян Росії та інших країн на пострадянському просторі через сайт Союзу «За хімічну безпеку», організованого і офіційно зареєстрованого у 1992 році під керівництвом д.х.н. Л.А. Федорова [F]. Приводом для публікації стала стаття у газеті «Известия» від 29.08.1997 р. під назвою «С бухты Минамата снимают карантин». В ній було повідомлено, що «21 серпня влада японської префектури Кумамото почали знімати мережі, що закривають вхід в бухту Минамата більше двох десятиків років, повідомляє газета» Асахісімбун “. Їх поставили в 1974 р., щоб перекрити доступ риби, зараженої ртутними відходами промислового виробництва. З 1932 р компанія “Чіссов корп.”, Яка виробляє хімічні добрива, пластмаси та фармацевтичні продукти, скидала свої неочищені відходи у воду бухти. Минуло чимало часу, перш ніж проявилися неминучі наслідки цього екологічного злочину. З 1953 р. стали хворіти люди — у них наступав параліч кінцівок, порушувалися мовні функції... Різко збільшилася кількість немовлят з вродженими дефектами. Діагноз: метилртутное отруєння, отримане в результаті вживання зараженої риби. Тільки в 1969 р, коли захворювання набуло характеру епідемії і отримало назву “хвороба Мінамата”, японський уряд офіційно визнав екологічний характер катастрофи. У 1988 р Верховний суд Японії оголосив компанію “Чіссов корп.” винною, що дало можливість постраждалим вимагати в

судовому порядку відшкодування шкоди у керівництва компанії і уряду країни. Наслідки злочину жакливі: в результаті отруєння померли 1022 людини, а 752 до сих пір страждають від його наслідків. Знадобилося 40 років з моменту появи перших симптомів екологічного лиха, щоб риба і молюски бухти стали безпечні для здоров'я. Їх можна вживати в харчуванні. Мережі, перегородивши 4,4 км, приберуть до кінця вересня. Знадобилося 70 млн. ієн, які надали префектура і компанія "Чіссов корп."

Надалі авторка надає перелік нещасних випадків при поводженні з ртуттю на теренах колишнього СРСР, серед яких, наприклад, такі, як: «...за неопублікованими у відкритій пресі даними, тільки в 1960-х роках в СРСР відбулося 5063 гострих отруєнь ртутноорганічними пестицидами, в першу чергу, найбільш популярним протравлювачем зерна гранозаном (НІУІФ-2). Для порівняння зазначимо, що від хлорорганічних пестицидів в той же період отруїлося 1097 осіб, а від фосфорорганічних пестицидів — 1022. У Новосибірській області основу групи з 69 дітей з клінічною картиною інтоксикації ртуттю склали 54 дитини, які їли протравлене гранозаном насіння соняшнику. Крім 69 дітей з явними ознаками отруєння, були виявлені 283 — зі стертими формами отруєння. В Україні група з 181 осіб взимку 1968 року протягом 3-х місяців харчувалася м'ясо-молочними продуктами, забрудненими гранозаном, який потрапляв у корм худоби. У отруєних було виявлено ураження нервової системи — енцефало-невротичний синдром, енцефалопатію, астеничний синдром, енцефалополірадікуліт, вегетосудинну дистонію тощо». До цього можна додати більш свіжі дані. Так, при виробництві хлору ртутним методом, який був застосований на заводі «Радикал» у м. Києві майже до кінця 20-го століття, зафіксовані значні втрати ртуті, які надходять у навколишнє середовище до сьогодні [Q]. Тому Мінаматська, як і всі інші міжнародні конвенції, поряд з прямою науково-практичною значимістю, повинна унеможлилювати примат політико-економічних інтересів перед медико-екологічними, що дає змогу зберігати загрозу реалізації еколого-гігієнічних катастроф [366, 367].

Міжнародні конвенції відіграють істотну роль у захисті прав і свобод людини, на них, в свою чергу, можуть посилатися НКО

і активісти для відстоювання громадських інтересів. Міжнародні норми, ратифіковані у внутрішньому праві, є інструментом уніфікації, стандартизації та контролю, а також дозволяють посилити міжнародне співробітництво, наприклад, в технічних або наукових питаннях, пов'язаних з управлінням екологічними ризиками. На сьогодні цей документ підписало 128 країн (серед яких немає України). Росія підписала, але не ратифікувала дану конвенцію.

В Росії, Україні та інших країнах колишнього СРСР правова база для охорони здоров'я людини від впливу ртуті існує ще з 01.01.1989 року, коли вступив в дію Государственный стандарт Союза ССР ГОСТ 12.1.005-88 «Система стандартов безопасности труда. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны. (Occupational safety standards system. General sanitary requirements for working zone air)». В Україні цей стандарт досі не переглянуто, і новий документ не прийнятий. В Росії, на відміну від України, з 2006 року вимоги ГОСТ придбали більш глобальний характер, позначивши правила визначення ртуті в парфюмерно-косметичної продукції. Постановою Уряду РФ від 2010 року визначено також правила поводження з деякими відходами виробництва і споживання, такими як ртутьовміщуючі лампи, які можуть призвести до завдання шкоди життю, здоров'ю громадян, шкоди тваринам, рослинам і довкіллю. І все це ще до вступу конвенції в силу.

Чи готова Україна до підписання Мінаматської конвенції? Вважаємо, що не в повній мірі. В країні немає повноцінної системи прийому ртутьовмісних відходів, як немає і ефективного інформування фізичних осіб про правила і місця їх утилізації. Якщо підприємства мають можливість заключити договори для утилізації ртутних відходів, то для населення є тільки один спосіб утилізації — вибросити у побутові відходи. Робота активістів-екологів щодо налогодження пунктів безкоштовного збору та утилізації небезпечних відходів у населення не знаходить підтримки місцевої влади навіть у великих містах, що ж казати про невеликі населені пункти. Скільки громадян в Україні знають, що лампи, термометри, манометри потрібно здавати на переробку і куди взагалі їх здавати? Очевидно, що органи місцевого самоврядування не намагаються зробити таку важливу інформа-



Рис. 47. Стихійне звалище ртутьвміщуючих відходів в Одеській області.

цію доступною для громадян. Саме тому можливі наступні ви-

падки. На рис. 47 приведені фотографії стихійного звалища відпрацьованих ртутних ламп, що розташовано на межі Одеси, поблизу селища Красноселка. Скільки таких звалищ по всій Україні?

Стаття 3 Конвенції вимагає проведення процедур щодо виявлення окремих запасів ртуті або ртутних сполук, а також джерел поставок ртуті. О.М. Семерак, міністр Кабінету Міністрів України в уряді Арсенія Яценюка з 27 лютого по 2 грудня 2014, міністр екології та природних ресурсів України з 14 квітня 2016 року в 2018 р. написав пояснювальну записку до проекту Закону України «Про ратифікацію Мінаматської конвенції про ртуть» (29.03.2018), в якому указав, що Проект Закону розроблено Міністерством екології та природних ресурсів України зважаючи на нагальну потребу щодо необхідності вживання заходів та визнання серйозних наслідків для здоров'я людини та навколишнього середовища, що виникають в результаті забруднення ртуттю, а також необхідність забезпечення належного регулювання діяльності з використанням ртуті. Необхідність правового регулювання даного питання в першу чергу пов'язана з відсутністю нормативно-правових актів в правовій системі України, які б комплексно регулювали поводження з ртуттю, провадженням господарської діяльності, пов'язаної з використанням ртуті, містили положення щодо обмеження або виведення з обігу продукції, що містить ртуть.

Загальна оцінка тексту Конвенції свідчить про глобальний консенсус, який полягає в тому, що ртутне забруднення загрожує здоров'ю людини і довкіллю. Для мінімізації загроз у цій сфері, необхідні дії для обмеження та усунення викидів ртуті. У тексті Конвенції містяться положення, якими можуть скористатися урядові структури, неурядові організації та інші сторони для мінімізації викидів і скорочення застосування ртуті.

Конвенція спрямована на встановлення строку поетапного виведення з користування продукції, що містить ртуть, з 2020 року, строку поетапної зупинки виробничих процесів, у яких використовується ртуть або сполуки ртуті — з 2018 року.

Міністерство екології запропонувало уряду провести ратифікацію Конвенції, яка набрала чинності 16.08.2017 — на

дев'яностий день після здачі на зберігання п'ятдесятого документа про ратифікацію, прийняття, затвердження або приєднання. Станом на 12.09.2017 Конвенцію підписали 128 країн і ратифікували 74 країни.

Механізм реалізації законопроекту включає розробку нового підзаконного акту, який транспонує до законодавства України положення Конвенції, серед яких найважливішими є:

1. систематизація виробничих процесів, пов'язаних з ртуттю;
2. систематизація кустарного та дрібномасштабного видобутку золота;
3. контроль та скорочення викидів ртуті;
4. скорочення вивільнення ртуті, її зберігання;
5. розробка стратегій по виявленню та оцінці ділянок, забруднених ртуттю або сполуками ртуті;
6. забезпечення фінансовими ресурсами національних заходів, спрямованих на реалізацію положень Конвенції;
7. співпраця для забезпечення своєчасного та належного зміцнення потенціалу та надання технічної допомоги Сторонам, які є країнами, що розвиваються;
8. розробка та реалізація стратегій, та програм для виявлення та захисту населення групи що знаходиться в зоні ризику, особливо вразливих груп населення;
9. обмін технічною, економічною та правовою інформацією Сторонами, щодо ртуті та сполук ртуті;
10. запровадження органів Конвенції, серед яких є Конференція Сторін, Секретаріат, Комітет з питань реалізації та дотримання;
11. відкритість публічної інформації, підвищення обізнаності та просвіта громадськості

На правовому рівні на сьогодні в Україні діють:

1. Базельська конвенція про контроль за транскордонним перевезенням небезпечних відходів та їх видаленням;
2. Роттердамська конвенція про процедуру Попередньої обґрунтованої згоди відносно окремих небезпечних хімічних речовин та пестицидів у міжнародній торгівлі;

3. Стокгольмська конвенція про стійкі органічні забруднювачі;
4. Конституція України;
5. Закон України «Про міжнародні договори України»;
6. Закон України «Про відходи»;
7. постанова Кабінету Міністрів України від 10 березня 2017 р. № 139 «Про затвердження Технічного регламенту обмеження використання деяких небезпечних речовин в електричному та електронному обладнанні».

Реалізація проекту Закону України передбачає розроблення нового підзаконного акту, що приведе у відповідність регулювання даного питання до положень Конвенції. Проект Закону України потребує погодження з Міністерством закордонних справ України, Міністерством охорони здоров'я України, Міністерством фінансів України, Міністерством юстиції України, Міністерством економічного розвитку і торгівлі України, Державною службою України з надзвичайних ситуацій, Державною службою України з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів, Державною службою геології та надр, Державною екологічною інспекцією України.

В результаті реалізації законопроекту Україна отримає необхідні правові підстави для виконання внутрішньодержавних процедур, необхідних для набрання чинності Конвенцією, що, у свою чергу, дозволить посилити співробітництво України з Конференцією Сторін Мінаматської конвенції, що в кінцевому результаті сприятиме захисту здоров'я людини та покращенню стану навколишнього середовища.

Крім того, доречно відмітити, що виконання Українською Стороною положень Конвенції посилять політичний вплив країни та авторитет на міжнародній арені.

Громадське обговорення законопроекту «Про ратифікацію Мінаматської конвенції про ртуть» відбулося 31 липня 2018 у інформаційно-просвітницькому Органістському центрі при Мінприроди. На зустрічі були відсутні відомі в світі українські вчені (І.М.Трахтенберг, Л.М.Шафран, спеціалісти з гігієни та токсикології ртуті), яких не повідомили і не запросили на слухання. Заступник міністра екології та природних ресурсів України з

питань європейської інтеграції Микола Кузьо заявив, що прийняття Мінаматської конвенції допоможе врятувати довкілля від антропогенних викидів ртуті та знизить ризики здоров'ю людини. “За нашими оцінками, для бізнесу впровадження конвенції не буде критичним. На сьогодні в Україні виробництво приладів, які забороняє конвенція, відсутнє — мова лише про імпорт. І ми бачимо, що його обсяги на сьогодні — мізерні. З іншого боку, у тих галузях де вміст ртуті має бути замінено до 2020 року, ратифікація конвенції сприятиме більш швидкому пошуку альтернатив та активізації інвестицій у безпечні технології. Підприємствам у свою чергу буде запропоновано найкращі практики та технології із заміщення ртуті та її сполук” — зазначив Сергій Лук'янчук, директор Департаменту екологічної безпеки та дозвільно-ліцензійної діяльності Мінприроди.

Насьогодні в Україні працює ПрАТ “Львівський електроламповий завод “ІСКРА”, який виробляє великий асортимент люмінісцентних ламп.

Також обмеження торкнуться й виробництва цементу, застосування хлор-лужних технологій та роботи вугільних ТЕС, діяльність яких пов'язана з викидами ртуті. В Україні нараховується 11 родовищ ртуті, останнє активне родовище в Донецькій області припинило свою роботу ще в 90-х роках ХХ століття. Окремий аспект у впровадженні Конвенції полягає у забезпеченні належної утилізації. У рамках здійснюваної урядом реформи з управління відходами передбачається впровадження нових методів поводження із такими небезпечними відходами як ртуть та її сполуки. Однак, належне впровадження Конвенції має забезпечити перший принцип ієрархії управління відходами — запобігання їх утворенню. На сьогодні документи із ратифікації знаходяться на внутрішньо урядовому погодженні, і важливо провести громадське обговорення саме зараз — коли ми маємо розуміння яким чином ратифікувати і головне — впроваджувати положення конвенції. Ми сподіваємося на підтримку громадськості у подальших консультаціях та обговореннях для найшвидшої ратифікації документу”, — підкреслив Микола Кузьо.

Вчені-токсикологи, на відміну від урядовців, вважають, що

шлях до безпечного використання сполук ртуті лежить не через заборону використання ртуті там, де це економічно і технологічно необхідно, а через державну програму управління ртутьвміщуючими отходами, яка повинна починатись з екологічно-просвітницької діяльності у процесі навчання і виховання дітей і дорослих, включати в себе державний контроль за збором та утилізацією ртутьвміщуючих відходів, на державному рівні забезпечити роботу пунктів збору небезпечних відходів у населення, розробити та прийняти акти, які регулюють штрафні санкції за неналежне поводження з небезпечними відходами.

Роботу у даному напрямку слід продовжувати, щоб довести необхідну інформацію про токсичні властивості і джерела надходження цього металу в організм до кожного жителя нашої планети і цим сприяти її швидшому розв'язанню.

Ратифікація більшістю країн Мінаматської конвенції має також важливе значення для розширення пов'язаних з проблемами ртуті, інших металів та мікроелементів, наукових досліджень в напрямках різних наук природознавчого комплексу на найближче десятиліття і подальші роки. Йдеться, перш за все, про вдосконалення методології та методичної бази досліджень, від хіміко-аналітичних, фізичних до молекулярної біології, генетики, комплексу омікс-дисциплін та технологій, а також біоінформаційного забезпечення роботи з великими масивами фактичних даних в плані їх подальшого використання в епідеміології, токсикології, екології, клінічній медицині.

Представлені увазі читачів різного фаху, рівню підготовки матеріали монографії, одержані результати і зроблені висновки, з одного боку, є необхідним узагальненням проведеної роботи, а з іншого, дозволяють обґрунтувати основні напрямки подальших досліджень і шляхи їх досягнення в найближчому доступному для огляду майбутньому. Дослідження в цьому пріоритетному напрямку слід нарощувати і прискорювати. Памятаймо: *Ars longa, ale... vita brevist est.*

ЛІТЕРАТУРА

1. Трахтенберг І.М. Микромеркуриализм как гигиеническая проблема (вопросы гигиены труда, экспериментальной токсикологии и профилактики): Автореф. Дисс. на соиск. уч. степени доктора мед. наук... Киев, 1964. — 44 с.
2. Кундієв Ю.І., Трахтенберг І.М. Хімічна безпека в Україні // Ежегодные чтения, посвященные памяти Евгения Игнатьевича Гончарука (полный текст доклада). — К.: Изд. Дом «Авицена», 2007. — 82 с.
3. Кундиев Ю.И. Медицина труда — пятидесятилетний опыт. — К.: Авицена, 2002. — 672 с.
4. Проданчук Н.Г. Современные токсикологические проблемы безопасного применения пестицидов и агрохимикатов // 2-й съезд токсикологов России. Тезисы докладов. 10-13 ноября 2003 г. Москва. — М., 2003. — С. 21-23.
5. Сердюк А.М. Гігієнічні проблеми України на рубежі століть // Гігієнічна наука та практика на рубежі століть. Матеріали XIV з'їзду гігієністів України. 19-21 травня 2004 р. Дніпропетровськ. — Дніпропетровськ: АРТ-ПРЕС, 2004. — Т. 1. — С. 30-33.
6. Трахтенберг І.М. (ред.) Очерки возрастной токсикологии. — К.: Авицена, 2006. — 316 с.
7. Шафран Л.М. Научно-теоретические проблемы медицины транспорта // Актуальные проблемы транспортной медицины, 2005. — № 1. — С. 12-20.
8. Штабський Б.М., Гжегоцький М.Р. Профілактична токсикологія і прикладна фізіологія: спільність проблем і шляхи вирішення. — Львів: Видавничий Дім «Наутікус», 2003. — 342 с.
9. Kettrup AAF. Chlorinated Hydrocarbons in the Environment — Monitoring and Effect Monitoring // Актуальные проблемы транспортной медицины, 2005. — № 1. — С. 29-40.
10. Nieuwenhuijsen M., Paustenbach D., Duarte-Davidson R. New developments in exposure assessment: The impact on the practice of health risk assessment and epidemiological studies

- // Environment International, 2006. — Vol. 32. — Iss. 8. — P. 996-1009.
11. Вернадский В.И. Химическое строение биосферы Земли и ее окружения. — М.: Наука, 1987. — 340 с.
 12. Шафран Л.М., Тимошина Д.П. Управління професійним здоров'ям у проблемі сталого розвитку транспортної галузі // Медицина транспорту України, 2005. — № 1 (13). — С. 36-41
 13. Нагорна А.М. Здоров'я: фундаментальні і прикладні аспекти. — Донецьк: Вид. НОРД-ПРЕС, 2006. — 336 с.
 14. Breslow L., Health Measurement in the Third Era of Health / / American Journal of Public Health, 2006. — Vol. 96. — No. 1. — P. 17-19.
 15. Кундиев Ю.И., Яворовский А.П. Профилактическая токсикология. — в кн. Общая гигиена: пропедевтика гигиены: Учеб. для иностр. студентов / Гончарук Е.И., Кундиев Ю.И., Бардов В.Г. и др. — 2-е изд., перераб. и доп. — К.: Вища шк., 1999. — С. 428-458.
 16. Экологическая химия. Основы и концепции / Под ред. Ф. Корте. — М.: Мир, 1997. — 396 с.
 17. Міщенко В.П. Плацентарна недостатність в умовах сучасної екологічної ситуації (діагностика, профілактика та лікування): Автореф. докт. мед. наук. — Одеса, 1998. — 32 с.
 18. Messing K., Stellman J.M. Sex, gender and women's occupational health: The importance of considering mechanism // Environmental Research, 2006. — Vol. 101. — Iss. 2. Women's Occupational and Environmental Health. — P. 149-162.
 19. Зербіно Д.Д., Сердюк А.М. Чернівецька хімічна хвороба: нове екологічне захворювання? — Львів: Місіонер, 1998. — 280 с.
 20. Сердюк А.М., Белицкая Э.Н., Паранько Н.М., Шматков Г.Г. Тяжелые металлы внешней среды и их влияние на репродуктивную функцию женщин: Монография. — Днепропетровск: АРТ-ПРЕСС, 2004. — 148 с.
 21. Скальный А.В. Микроэлементозы человека (диагностика

- и лечение): Практическое руководство для врачей и студентов медицинских вузов. — М., 1999. — 96 с.
22. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека. — М.: Медицина, 1991. — 496 с.
 23. Некоторые вопросы токсичности ионов металлов / Под ред. Х. Зигеля, А. Зигель. — М.: Мир, 1993. — 368 с.
 24. Tchounwou, P. B., Ayensu, W. K., Ninashvili, N. & Sutton, D. Review: Environmental exposure to mercury and its toxicopathologic implications for public health. *Environ Toxicol* 18, 149–175 (2003).
 25. Трахтенберг И.М., Колесников В.С., Луковенко В.П. Тяжёлые металлы во внешней среде: Современные гигиенические и токсикологические аспекты. — Минск: Навука і техника, 1994. — 285 с.
 26. Malm O. Gold Mining as a Source of Mercury Exposure in the Brazilian Amazon // *Environ. Research, Sec. A* 1998. — Vol. 77. — Iss. 1. — P. 73-78.
 27. Carpi A, Chen YF. 2001. Gaseous elemental mercury as an indoor air pollutant // *Environ. Sci. Technol.*, 2001. — Vol. 35. — P. 4170–4173.
 28. Subir, M., Ariya, P. A & Dastoor, A P. A review of the sources of uncertainties in atmospheric mercury modeling II. Mercury surface and heterogeneous chemistry — A missing link. *Atmos Environ* 46, 1–10, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2011.07.047> (2012).
 29. Daniel Hryhorczuk, Victoria Persky, Julie Piorkowski et oth. Residential Mercury Spills from Gas Regulators. // *Environ. Health Perspect.*, 2006. — Vol. 114. — Iss. 9. — P. 848–852.
 30. Occupational Health for All. Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace /Ed. by M.I. Mikheev. Chapter 3.4. K.H. Schaller. Inorganic mercury. — Geneva: WHO, 1996. — Vol. 1. — P. 132-155.
 31. Сусликов В.Л. Современные проблемы и перспективы медицинской микроэлементологии // *Микроэлементы в медицине*, 2000. — Т. 1. — № 1. — С. 9-15.

32. Mercury rising // Chemistry World, 2006. — Vol. 3. — No. 12. — P. 6.
33. Pacyna, E. G., Pacyna, J. M., Steenhuisen, F. & Wilson, S. Global anthropogenic mercury emission inventory for 2000. Atmospheric environment 40, 4048–4063 (2006).
34. Gustin, M.S., Lindberg S. E., Austin K., Coolbaugh M., Vette A, Zhang H. Assessing the contribution of natural sources to regional atmospheric mercury budgets // Science of the Total Environment, 2000. — Vol. 259. — Iss. 1. — P. 61-72.
35. Lindberg, S.E., Dong, W., T. Meyers, Chanton J. A mechanism for bimodal emission of gaseous mercury from aquatic macrophytes // Atmos. Envir., 2005. — Vol. 39. — Iss. 13. — P. 1289-1301.
36. Сидорин Г.И. Ртуть как ксенобиотик (обзор литературы) / Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии. — 2001. — № 1. — С. 78-86.
37. Трахтенберг И.М., Коршун М.Н. Ртуть и её соединения в окружающей среде (гигиенические и экологические аспекты). — К., 1990. — 232 с.
38. Трахтенберг И.М. Микромеркуриализм как гигиеническая проблема. Автореф. дисс. докт. мед. наук. — К., 1964. — 44 с.
39. Общая гигиена: пропедевтика гигиены: Учеб. для иностр. студентов / Е.И. Гончарук, Ю.И. Кундиев, В.Г. Бардов и др. — К.: Вища шк., 1999. — 652 с.
40. Нанотехнология в ближайшем десятилетии. Прогноз направления исследований / Под ред. М.К. Роко, Р.С. Уильямса и П. Аливисатоса. — М.: Мир, 2002. — 292 с.
41. Карпенков С.Х. Концепции современного естествознания: Учебник для вузов. — М.: Академический Проект, 2003. — 640 с.
42. Антологія біоетики / за ред. Ю.І. Кундієва. — Львів: Бак, 2003. — 592 с.
43. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. Неорганические соединения ртути. Женева: ВОЗ, 1994. — Т. 118. — 144 с.

44. Voulvounis N., Scrimshaw M.D., Lester J.N. Partitioning of selected antifouling biocides in the aquatic environment // *Mar. Environ. Res.*, 2002. — Vol. 53. No. 1. — P.1-16.
45. Lidsky T.I., Schneider J. S. Lead and public health: review of recent findings, re-evaluation of clinical risks // *J. Environ. Monit.*, 2004. — NO. 6. — P.36-42.
46. Environmental Protection Agency [U.S. EPA], 1997. Mercury. Report to Congress Office of Air Quality and Standards. Washington DC: U.S. Environmental Protection Agency. — 96 p.
47. Global Mercury Assessment. Issued by UNEP Chemicals. — Geneva, Switzerland. 2002. — 258 p.
48. European Food Consumption Survey Method (EFCOSUM). Monitoring Public Health Nutrition in Europe. Technical Report, Agreement SI2.291742 (2000CVG3 507). http://europa.eu.int/comm/health/ph_projects/2000/monitoring/fp_monitoring_2000_a13_frep_02_en.pdf.
49. Mercury; inorganic mercury and methylmercury. — Canadian Environmental Quality Guidelines, 2003. — Vol. 1. — 6 p.
50. Шафран Л.М., Лобуренко А.П. Оловоорганические биоциды в судовых противообрастающих красках (к ратификации Украиной Международной конвенции ИМО о контроле за вредными противообрастающими системами на судах) // *Причорноморський екологічний бюлетень*, 2003. — № 4 (10). — С. 97-102.
51. TOXLINE Special Search Results, 2005. — (<http://toxnet.nlm.nih.gov>)
52. Головенко М.Я. Фізико-хімічна фармакологія: Монографія. — Одеса: Астропринт, 2004. — 720 с.
53. Berney B. Epidemiology of childhood lead poisoning. — In: *Lead Poisoning in Children* / Ed. S. M. Pueschel, J.G. Linakis, A.C. Anderson. — Baltimore: Paul H. Brookes, 1996. — P. 15–35.
54. Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment. Outcomes at 66 month of age in the Seychelles Child Development Study /

- P.W. Davidson, G.J. Myers, C. Cox et all. // J. Am. Med. Assoc., 1998. — Vol. 280. — Iss. 8. — P.701-707.
55. Dabrio M., Rodriguez AR. Electrochemical study of human foetal liver metallothionein: influence of additions of cadmium and zinc // *Analytica Chimica Acta*, 2000. — Vol. 406. — No. 1. — P. 171-181.
56. Counter A, Buchanan L.H. Mercury exposure in children: a review // *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2004.-Vol. 198. — Iss. 2. — P. 209-230.
57. Кундиев Ю.И., Трахтенберг И.М. Химическая опасность в Украине и меры по ее предупреждению // *Журн. АМН України*, 2004. — №2. — С. 259-267.
58. Трахтенберг І.М., Краснокутська Л.М., Коршун М.М., Козлов К.П. Нові дані до гігієнічної характеристики “ртутної небезпеки” з позицій медицини праці та промислової екології // *Проблеми медицини праці. Академія медичних наук України, Інститут медицини праці. Київ*, 1998. С. 118-127.
59. Гоженко А.И., Насибуллин Б.А., Шафран Л.М. Нефротоксичность тяжелых металлов: феноменология и патогенез // *Тези доповідей II з'їзду токсикологів України. 12-14 жовтня 2004 р.* — К., 2004. — С. 40.
60. Шафран Л.М., Третьяков А.М., Третьякова Е.В., Пыхтеева Е.Г. Экспериментальное обоснование биологической профилактики профессиональных свинцовых интоксикаций / / *Сб. научн. работ „Гигиена труда”*. — К., 2004. — Вып. 35. — С. 243-256.
61. Korolenko T., Kozlov K., Shafran L. Influence of mercury on children living in the vicinity of mercury producing plant // *25th Internat. Symp. “INDUSTRIAL TOXICITY ‘05”*. Proceedings. June 15-17, 2005. Bratislava, Slovak Republic. — Bratislava, 2005. — P. 21-26.
62. Шафран Л.М., Пыхтеева Е.Г., Большой Д.В. Роль металлотиионеина в развитии токсических нефропатий // *Актуальные проблемы транспортной медицины*, 2006. — № 2 (4). — С. 76-80.
63. Pollack S., Sole J.M. Lead-based paint legislation. — In: *Lead*

- Poisoning in Children / Ed. S. M. Pueschel, J.G. Linakis, A.C. Anderson. — Baltimore: Paul H. Brookes, 1996. — P. 181–196.
64. ICF/ITER. Methylmercury International Toxicity Estimates for Risk (ITER), 1998. www.tera.org/iter.
65. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases and Committee on Environmental Health. Thimerosal in vaccines: an interim report to clinicians // Pediatrics, 1999. — Vol. 104. — Iss. 6. — P. 570-574.
66. EPA Substance files. Integrated Risk Information System (IRIS), 2001. — www.epa.gov/iris.
67. WHO. Recommendations from the Strategic Advisory Group of Experts // Weekly Epidemiol. Rec., 2002. — Vol. 77. — Iss. 4. — P. 305-316.
68. Judd N.L., Karr J.R., Griffith W.C., Faustman E.M. Challenges in Defining Background Levels for Human and Ecological Risk Assessments // Human and Ecological Risk Assessment, 2003. — Vol. 9. — Iss. 7. — P. 1623-1632.
69. Трахтенберг І.М., Шафран Л.М. Тиоловые яды. — В кн.: Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. — М.: Медицина, 2002. — С.111-175.
70. Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов I-IV групп: Справ. изд. / Под ред. В.А. Филова. — Л.: Химия, 1988. — 512 с.
71. Cadmium — Environmental Aspects. International Program on Chemical Safety. — Geneva, Switzerland: WHO, 1992. — Environmental Health Criteria — Vol. 135. — 156 p.
72. Inorganic Lead. — IPCS: Environ. Health Crit. No. 165. - Geneva: WHO, ILO, UNEP, 1995.— 300 p.
73. Meili, M., Bishop, K., Bringmark, L., Johansson, K., Munthe, J., Sverdrup, H., de Vries, W. Critical levels of atmospheric pollution: criteria and concepts for operational modelling of mercury in forest and lake ecosystems. Sci. Total Environ., 2003. — Vol. 304. — Iss. 1. — P. 83–106.
74. Mirlean N., Larned S.T., Nikora V., Kuetter V.T. Mercury in lakes and lake fishes on a conservation-industry gradient in Brazil

- // Chemosphere, 2005. — Vol. 60. — Iss. 3. — P. 226–236.
75. Nriagu J.O., Pacyna J. Quantitative assessment of worldwide contamination of air, water and soils by trace metals // Nature, 1988. — Vol. 333. — No. 1. — P. 134-139.
76. Pohl P. Application of ion-exchange resins to the fractionation of metals in water // Trends in Analytical Chemistry, 2006. — Vol. 25. — No. 1. — P. 31-43.
77. Li Z., Xu J., Tang C., Wu J., Muhammad A, Wang H. Application of 16S rDNA-PCR amplification and DGGE fingerprinting for detection of shift in microbial community diversity in Cu-, Zn-, and Cd-contaminated paddy soils // Chemosphere, 2006. — Vol. 62. — Iss. 8. — P. 1374-1380.
78. Biphasic elimination and uptake kinetics of Zn and Cd in the earthworm *Lumbricus rubellus* exposed to contaminated floodplain soil / Vijver M.G., Vink J.P.M., Jager T. et al. // Soil Biology and Biochemistry, 2005. — Vol. 37. — Iss. 10. — P. 1843-1851.
79. Saleh E.S., Obuekwe C. Inhibition of hydrocarbon bioremediation by lead in a crude oil-contaminated soil // International Biodeterioration & Biodegradation, 2005. — Vol. 56. — Iss. 1. — P. 1-7.
80. Singh S., Eapen S. D'Souza S.F. Cadmium accumulation and its influence on lipid peroxidation and antioxidative system in an aquatic plant, *Bacopa monnieri* L. // Chemosphere, 2006. — Vol. 62. — Iss. 2. — P. 233-246.
81. Efroymson R.A, Sample B.E., Suter G.W. Bioaccumulation of inorganic chemicals from soil by plants: Spiked soils vs. field contamination or background // Human and Ecological Risk Assessment, 2004. — Vol. 10. — Iss. 6. — P. 1117-1127.
82. Yusuf AA, Arowolo T.A, Bamgbose O. Cadmium, copper and nickel levels in vegetables from industrial and residential areas of Lagos City, Nigeria // Food and Chemical Toxicology, 2003.- Vol. 41.- Iss. 3. — P. 375-378.
83. Metal Elements in Environment, Medicine and Biology: Proceedings of the 5th International Symposium on Metal Elements in Environment, Medicine and Biology. — Timishoara,

- Romania: Publ. House "Eurobit", 2002. — 346 p.
84. Trace Elements in the Food Chain: Proceedings of the scientific symposium dedicated to the 80th birthday of Prof. Dr. Istvan Pais / Ed. by S. Laszlo, S. Mihaly. — Nyiregyhaza, Hungary, 2003. — 428 p.
 85. Kannan, K., Smith, R.G., Lee, R.F., et al. Distribution of total mercury and methyl mercury in water, sediment, and fish from south Florida estuaries // J. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 1998. — Vol. 34. — No. 2. — P. 109-118.
 86. Causy D., Gochfeld M., Gurzau E., Neagu C., Ruedel H. Lessons from case studies of metals: investigating exposure, bioavailability, and risk // Ecotoxicology and Environmental Safety, 2003. — Vol. 56. — Iss. 1. — P. 45-51.
 87. Evans M.S., Lockhart W.L., Doetzel L. et al. Elevated mercury concentrations in fish in lakes in the Mackenzie River Basin: The role of physical, chemical, and biological factors. // Science of the Total Environment, 2005. — Vol. 351-352. — Iss. 5. — P. 479-500.
 88. Методические рекомендации по спектрохимическому определению тяжёлых металлов в объектах окружающей среды, полимерах и биологическом материале (№ 4096-86) / М.Т. Дмитриев, Э.И. Грановский, Л.М. Шафран и др. — Одесса, 1986. — 25 с.
 89. Шафран К.Л. Аналітичні аспекти біомоніторингу свинцю. // Метеорологія, кліматологія та гідрологія, 1999. — Вип. 37. — С. 97-106.
 90. Becker J.S. Trace and ultratrace analysis in liquids by atomic spectrometry // Trends in Analytical Chemistry, 2005. — Vol. 24. — No. 3. — P. 243-254.
 91. Non-conventional use of electrothermal atomic absorption spectrometry for determining the heavy metal content in soil and sediment samples: Why dissolve the samples? / Lopes-Garcia I., Vinas P., Hernandez-Cordoba M. et al. // 13-th International Symposium on Environmental Pollution and its Impact on Life in the Mediterranean Region: Book of Abstracts. — Thessaloniki, Greece: MESAEP, 2005. — P. 159.

92. Заксас Н.П., Султангазиева Т.Т., Гончар А.М., Шелпакова И.Р. Атомно-эмиссионный спектральный анализ биологических объектов с использованием двухструйного дугового плазматрона — Тезисы VII конференции “Аналитика Сибири и Дальнего Востока — 2004”, Новосибирск, 2004 г.
93. Лапердина Т.Г. Определение ртути в природных водах. — Новосибирск: Наука, 2000. — 222 с.
94. Визначення вмісту ртуті в об'єктах виробничого, навколишнього середовища і біологічних матеріалах — МВ 10.1-115-2005. — К.: 2005. — 48 с.
95. Антонович В.П., Большой Д.В. Проблема определения малых доз тяжёлых металлов в гигиене транспорта // Актуальные проблемы транспортной медицины, 2006. — № 3 (5). — С. 20-29.
96. Zalups R.K., Ahmad S. Molecular handling of cadmium in transporting epithelia // Toxicology and Applied Pharmacology, 2003. — Vol. 186. — P. 163–188.
97. Simons, T.J. Lead transport and binding by human erythrocytes in vitro // J. Pflugers Arch., 1993. —Vol. 423. — No. 3-4. — P. 307-313.
98. Tandon, S.K. Singh, S. Prasad, S. Mathur, N. Hepatic and renal metallothionein induction by an oral equimolar dose of zinc, cadmium or mercury in mice//J. Food Chem. Toxicol., 2001.-Vol. 39. — No. 6. — P. 571-577.
99. Metallothionein-enriched hepatocytes are resistant to ferric nitriloacetate toxicity during conditions of glutathione depletion / Kyong-Son Mina, Naoko Tanaka, Taeko Horie et al. // Toxicology Letters, 2005. — Vol. 158. — Iss. 1. — P. 108–115.
100. Metallothionein overexpression and resistance to toxic stress /John H. Beattie, Hannah L.H. Owen H.L.H., Wallace S.M. / / Toxicology Letters, 2005. — Vol. 157. — Iss. 1. — P. 69–78.
101. Zalups R.K., Barfuss D.W. Participation of mercuric conjugates of cysteine, homocysteine, and N-acetylcysteine in mechanisms involved in the renal tubular uptake of inorganic

- mercury // Journal of the American Society of Nephrology, 1998. — Vol. 9. — No. 4. — P. 551-561.
102. Youn-Jung Kim, Young-Gyu Chai, Jae-Chun Ryu. Selenoprotein W as molecular target of methylmercury in human neuronal cells is down-regulated by GSH depletion / / Biochemical and Biophysical Research Communications, 2005. — Vol. 330. — Iss. 4. — P. 1095-1102.
103. Трахтенберг І.М., Луговський С.П., Дмитруха Н.М. та ін. Порівняльна характеристика нефротоксичних ефектів ртуті і свинцю при їх тривалій дії на організм щурів різного віку // Актуальные проблемы транспортной медицины, 2006. — № 2 (4). — С. 26-33.
104. Smith J.C., Farris F.F. Methyl mercury pharmacokinetics in man: a reevaluation. // Toxicology and Applied Pharmacology, 1996. — Vol. 137. — No. 2. — P. 245-252.
105. Van Straaten P. Mercury contamination associated with small-scale gold mining in Tanzania and Zimbabwe // Sci. Total Environ., 2000. — Vol. 259. — No. 2. — P. 105-113.
106. Momani K.A., Jiries A.G., Jaradat Q.A Atmospheric deposition of Pb, Zn, Cu, and Cd in Amman, Jordan // Turk. J. Chem., 2000. — Vol.24. — Iss. 3. — P. 231-237.
107. Biological monitoring of child lead exposure in the Czech Republic / Cikrt M., Smerhovsky Z., Blaha K. et all. // Environ. Health Perspect., 1997. — Vol. 105. — Iss. 4. — P. 406-411.
108. Robson M. Methodologies for assessing exposures to metals: human host factors // Ecotoxicology and Environmental Safety, 2003. — Vol. 56. — Iss. 2. — P. 104-43.
109. Ren S., Mee R.W., Frymier P.D. Using factorial experiments to study the toxicity of metal mixtures // Ecotoxicology and Environmental Safety, 2004. — Vol. 59. — Iss. 1. — P. 38-43.
110. Calderon J., Oritz-Peretz D., Yanez L., Diaz-Barriga F. Human exposure to metals. Pathways of exposure, biomarkers of effect, and host factors // Ecotoxicology and Environmental Safety, 2003. — Vol. 56. — No. 1. — P. 93-103.
111. Tchounwou P.B., Ayensu W.K., Ninashvili N., Sutton D. Environmental Exposure to Mercury and its Toxicopathologic

- implications for Public Health // Environmental Toxicology, 2003. — Vol. 18. — Iss. 3. — P. 149-175.
112. Kongchum M., Devai I., DeLaune R.D., Jugsujinda A. Total mercury and methylmercury in freshwater and salt marsh soils of the Mississippi river deltaic plain // Chemosphere, 2006. — Vol. 63. — Iss. 8. — P. 1300-1303.
113. Boguszezewska A, Pasternak K. Mercury-influence on biochemical processes of the human organism // Ann. Univ. Mariae Curie Skłodowska, 2004. — Vol. 59. — Iss. 2. — P. 524-527.
114. During, R.-A, Hoss, T., Gath, S. Sorption and bioavailability of heavy metals in long-term differently tilled soils amended with organic wastes // Sci. Total Environ., 2003. — Vol. 313. — No. 3. — P. 227-234.
115. Farrell RE, Germida JJ, Huang PM. Biototoxicity of mercury as influenced by mercury (II) speciation // Appl. Environ. Microbiol., 1990. — Vol. 56. — No. 10. — P. 3006-3016.
116. Stern AH. Letter to the Editor. More on Mercury Content in Fish // Science, 2004. — Vol. 303. — No. 5659. — P. 763 (Response // Science, 2004. — Vol. 303. — No. 5659. — P. 764-765).
117. Dickman, M.D. Leung, K.M. Mercury and organochlorine exposure from fish consumption in Hong Kong // J. Chemosphere, 1998. — Vol. 37. — No. 5. — P. 991-1015.
118. Distribution of total mercury and methyl mercury in water, sediment, and fish from south Florida estuaries / Kannan K., Smith, R.G., Lee, R.F., et all. // J Arch Environ Contam Toxicol., 1998. — Vol. 34. — No. 2. — P. 109-118.
119. Harris H.H. et all. The Chemical Forms of Mercury in Fish // Science, 2003. — Vol. 302. — No. 5638. — P. 1203.
120. Stern AH. Letter to the Editor. More on Mercury Content in Fish // Science, 2004. — Vol. 303. — No. 5659. — P. 763 (Response // Science, 2004. — Vol. 303. — No. 5659. — P. 764-765).
121. Hudson R.J. Letter to the Editor. More on Mercury Content in Fish // Science, 2004. — Vol. 303. — No. 5659. — P. 763-109.

122. Ekino S., Ninomiya T., Susa M. Letter to the Editor. More on Mercury Content in Fish // *Science*, 2004. — Vol. 303. — No. 5659. — P. 763-764.
123. Leermakers M., Baeyens W., Quevauviller P., Horvat M. Mercury in environmental samples: Speciation, artifacts and validation // *Trends in Analytical Chemistry*, 2005. — Vol. 24. — No. 5. — P. 383-393.
124. Яцимирский К.Б. Введение в бионеорганическую химию. — Киев: Наукова думка, 1976. — 144 с.
125. Назаренко В.А., Антонович В.П., Невская Е.М. Гидролиз ионов металлов в разбавленных растворах. М.: Атомиздат, 1979. — 192 с.
126. Guenther W.B. Chemical Equilibrium. A Practical Introduction for the Physical and Life Sciences. — N.-Y., London: Plenum Press, 1975. — P. 141-165.
127. Henry M., Jolivet J.P., Livage J. Aqueous Chemistry of Metal Cations: Hydrolysis, Condensation and Complexation. — In: *Structure and Bonding*. — Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1992. — P. 155-206.
128. Gajdosova J., Reichrtova E. Different growth response of *Euglena gracilis* to Hg, Cd, Cr and Ni compounds // *Anal Bioanal Chem.*, 1996. — Vol. 354. — Iss. 5-6. — P. 641-642.
129. Hultman, P., Nielsen, J.B. The effect of toxicokinetics on murine mercury-induced autoimmunity // *J. Environ. Res.*, 1998. — Vol. 77. — No. 2. — P. 141-148.
130. Burbacher T.M., Grant K.S., Mayfield D.B., Gilbert S.G., Rice D.C. Prenatal methylmercury exposure affects spatial vision in adult monkeys // *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2005. — Vol. 208. — Iss. 1. — P. 21 — 28.
131. Fitzgerald W.F., Mason R.P., Vandal G.M., Dulac F. Air-water cycling of mercury in lakes. — In: *Mercury Pollution: Integration and Synthesis* / Ed. by C.J. Watras, J.W. Huckabee. — Boca Raton: Lewis Publ., 1994. — P. 201-220.
132. Snodgrass J.W., Jagoe C.H., Bryan Jr., Brant H.A., Burger J. Effects of trophic status and wetland morphology, hydroperiod and water chemistry on mercury concentrations in fish // *Can.*

- J. Fish Aquatic Sci., 2000. — Vol. 57. — Iss. 2. — P. 171-180.
133. Jaradat Q.M., Momani K.A., Jbarah A.-A.Q., Massadeh A. Inorganic analysis of dust fall and office dust in an industrial area of Jordan // Environmental Research, 2004. — Vol. 96. — Iss. 2. — P. 139-144.
134. Chemical mobility and fate of zinc, copper, lead and cadmium present in sediments coming from mining activity in Portman bay (Muricia, Se Spain) / Martinez Sanchez M.J., Perez-Sirvent C., Navarro M.C. et all. // 13-th International Symposium on Environmental Pollution and its Impact on Life in the Mediterranean Region: Book of Abstracts. — Thessaloniki, Greece: MESAEP, 2005. — P. 159.
135. Kõdõr E., Costa V., Santos R.S. Distribution of micro-essential (Fe, Cu, Zn) and toxic (Hg) metals in tissues of two nutritionally distinct hydrothermal shrimps // Science of The Total Environment, 2006. — Vol. 358. — Iss. 1-3. — P. 143-150.
136. Farrell R.E., Germida J.J., Huang P.M. Effects of Chemical Speciation in Growth Media on the Toxicity of Mercury (II) / / Applied and Environmental Microbiology, 1993. —Vol. 59. — No. 5. — P. 1507-1514.
137. Трахтенберг И.М. Хроническое воздействие ртути на организм. — К.: Здоров'я, 1969. — 392 с.
138. Курляндский Б.А. Медицинские проблемы химической безопасности России в аспекте современных международных тенденций // Ж. Современные проблемы токсикологии, 2002. — № 3. — С. 31-34.
139. Chang Y.C., Yeh C., Wang J.D. Subclinical neurotoxicity of mercury vapor revealed by a multimodality evoked potential study of chloralkali workers // American Journal of Industrial Medicine, 1995. — Vol. 27. — Iss. 2. — P. 271-279.
140. Ellingsen D.G., Bast-Pettersen R., Efskind J. and Yngvar Thomassen Y. Neuropsychological Effects of Low Mercury Vapor Exposure in Chloralkali Workers // NeuroToxicology, 2001. — Vol. 22. — Iss. 2. — P. 249-258.
141. Health effects of Long-Term Mercury Exposure Among Chlorkali Plant Workers / Frumkin H., Letz R., Williams P.L. et

- all. // American Journal of Industrial Medicine, 2001. — Vol. 39. — Iss. 1. — P. 1-18.
142. Roy A., Eaton H.C., Cartledge F.K., Tittlebaum M.E. Solidification / stabilization of a heavy metal sludge by a Portland cement/fly ash binding mixture // Hazard Waste. Hazard Mater., 1991. — Vol. 8. — Iss. 1. — P. 33-42.
143. Stilwell D.E. Elemental Analysis Of Composted Source Separated Municipal Solid Waste // Compost Sci. & Utilization, 1993. — Vol. 1. — Idd. 2. — P. 23-33.
144. Persistent organic pollutants and mercury in marine biota of the Canadian Arctic: An overview of spatial and temporal trends / B.M. Braune B.M., P.M. Outridge P.M., A.T. Fisk A.T. e.a // Science of The Total Environment (Contaminants in Canadian Arctic Biota and Implications for Human Health), 2005. — Vol. 351-352. — Iss. 12. — P. 4-56.
145. Bushtueva K.A, Revsch D.A, Bezpalko L.E. Cadmium in the environment of three Russian cities and in human hair and urine // Arch. Environ. Health, 1994. — Vol. 49. —No. 3. — P. 284-288.
146. Momani K.A, Jiries A.G., Jaradat Q.A Atmospheric deposition of Pb, Zn, Cu, and Cd in Amman, Jordan // Turk. J. Chem., 2000. — Vol.24. — Iss. 3. — P. 231-237.
147. Термодинамика почвенных растворов. / Г.Спозито (пер. с англ. и ред. А.М.Глобуса) — Л.: Гидрометеиздат, 1984 г. — 240 с.
148. Прокофьев А.К. Определение физико-химических и химических форм следовых элементов в природных водах // Успехи химии. — 1983. — Т. 52, вып. 3. — С. 483-498.
149. Шафран Л.М., Пыхтеева Е.Г., Большой Д.В. Тяжёлые металлы: система биологического транспорта — Одесса: Феникс, 2018. — 312 с.
150. Boot JH. Hepatotoxic effects of SH-reagents in human and rat hepatocyte cultures and in situ perfused rat livers //Cell Struct Funct., 1996. — Vol. 21. — Iss. 4. — P. 221-229.
151. Fugere N, Brousseau P, Krzystyniak K, Coderre D, Fournier M. Heavy metal-specific inhibition of phagocytosis and

- different in vitro sensitivity of heterogeneous coelomocytes from *Lumbricus terrestris* (Oligochaeta) // *Toxicology*, 1996. — Vol. 109. — Iss. 2-3. — P.157-166.
152. Roper W.L. Preventing lead poisoning in young children. A statement by the Centers for Disease Control — October 1991, U.S. Dept. of Health & Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, 1992. -25 p.
153. Environmental Health Criteria 134. Cadmium. World Health Organization. — Geneva, 1992. 280 p.
154. Swiergosz-Kowalewska R. Cadmium distribution and toxicity in tissues of small rodents. *Microsc. Res. Tech.* 2001. Nov 1; 55 (3): 208-22.
155. Misra U.K., Gawdi G., Pizzo S.V. Induction of mitogenic signalling in the 1LN prostate cell line on exposure to submicromolar concentrations of cadmium // *Cellular signalling*, 2003. — Vol. 15. — P. 1059-1070.
156. Bushtueva K.A, Revsch D.A, Bezpalko L.E. Cadmium in the environment of three Russian cities and in human hair and urine // *Arch. Environ. Health*, 1994. — Vol. 49. —No. 3. — P. 284-288.
157. Swiergosz-Kowalewska R. // Cadmium distribution and toxicity in tissues of small rodents. *Microsc. Res. Tech.* — Nov 1; — V 55 (3) — P.208-22. — 2001.
158. Z.A.Shaikh, T. Kido, H. Kito, R. Honda, K. Nogawa, // Prevalence of metallothioneinuria among the population living in the Kakehashi River basin in Japan — an epidemiological study. — *J Toxicology* — V. 64, № 1 — P. 59-69 — 1990
159. Nomiyama K., Nomiyama H. // Modified Trace Element Metabolism in Cadmium-Induced Renal Dysfunctions // *Acta Pharmacologica et Toxicologica* — Vol. 59, Supplement 7 — P. 427-430 — 1986
160. Waalkes, M. P. // Cadmium carcinogenesis in review. — *J. Inorg. Biochem.* - V. 79. — P. 241-244 — 2000.
161. K.S.Kasprzak // Possible role of oxidative damage in metal-induced carcinogenesis. — *J. Cancer. Invest.* — V. 13, № 4 — P. 411-430 — 1995.

162. Cadmium. International Program on Chemical Safety. — Geneva, Switzerland: WHO, 1992. — Environmental Health Criteria — Vol. 134. — 280 p.
163. Alonso M.L., Benedito J.L., Miranda M., Castillo C., Hernandez J., Shore R.F.// Interactions between toxic and essential trace metals in cattle from a region with low levels of pollution. — Arch. Environ. Contam. Toxicol. — Feb; V. 42 (2) — P.165-72 — 2002.
164. Vladimir M.Savinov, Geir W.Gabrielsen, Tatiana N.Savinova. Cadmium, zinc, copper, arsenic, selenium and mercury in seabirds from the Barents Sea: levels, inter-specific and geographical differences. // The Science of the Total Environment, 2003. — 306. — P. 133-158.
165. James P. Meador, Don W. Ernest, Anna N. Kagley. A comparison of the non-essential elements cadmium, mercury and lead found in fish and sediment from Alaska and California // Science of the Total Environment, 2005. — 339. P. 189-205.
166. Ben K.Greenfielda, Jay A.Davisa, Russell Faireyb, Cassandra Robertsb, David Cranec, Gary Ichikawa. Seasonal, interannual, and long-term variation in sport fish contamination, San Francisco Bay. // Science of the Total Environment, 2005. — 336. — P. 25-43.
167. Tetsuro Agusa, Takashi Kunito, Genta Yasunaga, Hisato Iwata, Annamalai Subramanian, Ahmad Ismail, Shinsuke Tanabe. Concentrations of trace elements in marine fish and its risk assessment in Malaysia // Marine Pollution Bulletin, 2005. — 51. — P. 896-911.
168. N.Mirlean, S.T.Larned, V.Nikora, V.Tavares KuËtter. Mercury in lakes and lake fishes on a conservation-industry gradient in Brazil. // Chemosphere, 2005. — 60. — P. 226-236.
169. M. Berglund. Methyl mercury exposure in Swedish women with high fish consumption. // Science of the Total Environment, 2005. — 341. — P. 45-52.
170. Ahlqwist M, Bengtsson C, Lapidus L, Gergdahl IA, Schutz A. Serum mercury concentration in relation to survival,

- symptoms, and disease: results from the prospective population study of women in Gothenburg, Sweden. *Acta Odontol Scand* 1999; 57: 168-174
171. Van Straaten P. Mercury contamination associated with small-scale gold mining in Tanzania and Zimbabwe // *Sci. Total Environ.*, 2000. — Vol. 259. — No. 2. — P. 105-113.
 172. Toxicological Profile for Mercury (Update) (US ATSDR, 1999)
 173. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. — М.: МедиаСфера.-2001. — 392 с.
 174. Козлов К.П. Протекторна дія пектину при надходженні в організм ртуті в малих дозах (до проблеми мікромеркуріалізму). Автореф. дис. канд. біол. наук. — К., 2005. — 21 с.
 175. Гоженко А.И. Патогенез токсических нефропатий // *Ж. Актуальные проблемы транспортной медицины*, 2006. — № 2 (4). — С. 9-14.
 176. Thomas W. Clarkson, Ph.D., Laszlo Magos, M.D., and Gary J. Myers, M.D//*The Toxicology of Mercury — Current Exposures and Clinical Manifestations/ N Eng J Med — Volume 349, Number 18 — P.1731-1737 -2003*
 177. Метилртуть. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. Вып 101 — Р. Пер. с англ. -Женева — Р. ВОЗ, 1993. — 125с.
 178. Неорганическая ртуть. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. Вып 118.. — Р. Пер. с англ. — Женева — Р. ВОЗ, 1994.-144 с.
 179. Костова В., Петкова В., Крыстева С. Клинико-токсикологические аспекты микромеркуализма // *Медицина труда и промышленная экология*. — 1995. — № 7 — С. 17-20.
 180. M. Berglund. Methyl mercury exposure in Swedish women with high fish consumption. // *Science of the Total Environment*, 2005. — 341. — P. 45-52.
 181. Ken Kulig.// *A Tragic Reminder about Organic Mercury/. N Engl J Med/ — Volume 338:, Number 23-P.1692-1694 -1998*
 182. Dental amalgam: a scientific review and recommended Public

Health Service strategy for research, education, and regulation. Washington, D.C.: Public Health Service, January 1993.

183. Бойд Э. Хейли. Токсичность ртути: генетическая предрасположенность и синергические эффекты- Medical Veritas. — № 2 — P.535–542- 2005.
184. Oller A, Bates H. Metals in Perspective. Lead and public health: review of recent findings, re-evaluation of clinical risks // J. Environ. Monit., 2004. — Vol. 6. — P. 36-42.
185. Голубев А.А., Люблина Е.И., Толоконцев Н.А., Филев В.А. Количественная токсикология. — Л.: Медицина, 1973. — 287 с.
186. Шафран Л.М., Большой Д.В. Парадоксальная токсичность — интенсивно развивающееся направление современной токсикологии. // II съезд токсикологов Украины // Тезисы докладов II съезда токсикологов Украины, 12-14 октября 2004 года, Киев. — С. 17-18.
187. Альберт А. Избирательная токсичность. М., Медицина, 1989.
188. Schober SE, Sinks TH, Jones RL, Bolger PM, McDowell M, Osterloh J, Garrett ES, Canady RA, Dillon CF, Sun Y, Joseph CB, Mahaffey KR. Blood mercury levels in US children and women of childbearing age, 1999–2000. JAMA 2003; 289: 1667–1674
189. Kerper L. E. Methylmercury transport across the blood-brain barrier by an amino acid carrier /L. E. Kerper, N. Ballatori, T. W. Clarkson // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 1992. — Vol. 262. — Iss. 8. — P. R761-R765.
190. Гоженко А. И., Слученко А. Н. Функциональное состояние почек в условиях водной и солевой нагрузок при беременности у крыс на фоне сулемовой нефропатии // Нефрология. 2006. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/funktsionalnoe-sostoyanie-pochek-v-usloviyah-vodnoy-i-solevoy-nagruzok-pri-beremennosti-u-krys-na-fone-sulemovoy-nefropatii>
191. Велика А. Я., Пішак В. П., Мацьопа І. В. Вплив сольового

- навантаження на фоні сулемової нефропатії на глутатіон-пероксидазну активність у нирках щурів //Мир медицины и биологии. — 2012. — Т. 8. — №. 3.
192. Nath KA, Croatt AJ, Likely S, Behrens TW, Warden D. Renal oxidant injury and oxidant response induced by mercury // *Kidney Int.*, 1996. — Vol. 50. — Iss. 3. — P. 1032-1043.
193. Boot JH. Hepatotoxic effects of SH-reagents in human and rat hepatocyte cultures and in situ perfused rat livers // *Cell Struct Funct.*, 1996. — Vol. 21. — Iss. 4. — P. 221-229.
194. Fugere N, Brousseau P, Krzystyniak K, Coderre D, Fournier M. Heavy metal-specific inhibition of phagocytosis and different in vitro sensitivity of heterogeneous coelomocytes from *Lumbricus terrestris* (Oligochaeta) // *Toxicology*, 1996. — Vol. 109. — Iss. 2-3. — P.157-166.
195. Zhi-Yong Huang, Jin-Can Shen, Zhi-Xia Zhuang, Xiao-Ru Wang, Frank S. C. Lee. Metallothionein as a biomarker for mercury in tissues of rat fed orally with cinnabar // *Appl. Organometal. Chem., Bioorganometallic Chemistry*, 2004. — Vol. 18. — Iss. 3. — P. 255–261
196. Трахтенберг И.М. Ртуть и ее соединения в окружающей среде. / И.М.Трахтенберг,. М.Н. Коршун, Киев, 1990.
197. Ершов Ю.А. Механизмы токсического действия неорганических соединений. / Ю. А. Ершов, Т. В. Плетенева — М., 1989.
198. Метилртуть. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. Вып 101 — Р. Пер. с англ. -Женева — Р. ВОЗ, 1993. — 125с.
199. Неорганическая ртуть. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. Вып 118.. — Р. Пер. с англ. — Женева — Р. ВОЗ, 1994.-144 с.
200. Pacyna EG, Pacyna JM, Sundseth K, Munthe J, Kindbom K, Wilsson S, et al. Global emission of mercury to the atmosphere from anthropogenic sources in 2005 and projections to 2020. *Atmospheric Environment*. 2010; 44 (20): 2487–2499. doi: 10.1016/j.atmosenv.2009.06.009.
201. Pacyna, J. M., Travníkov, O., De Simone, F., Hedgcock, I. M.,

- Sundseth, K., Pacyna, E. G., et al. (2010) Current and future levels of mercury atmospheric pollution on global scale (pp. 346–349). Proceedings of 15th International Conference on Heavy Metals in the Environment, Ichmet 15, Gdansk, September 19–23. 2010.
202. Travnikov O, Ilyin I. The EMEP/MSC-E mercury modeling system. In: Pirrone N, Mason R, editors. Mercury fate and transports in the global atmosphere. New York: Springer; 2009. pp. 571–587.
203. Travnikov, O., Dastoor, A., Bullock, R., Christensen, J. H. (2008). Modeling atmospheric transport and deposition. In: AMAP/UNEP, Technical Background Report to the Global Atmospheric Mercury Assessment. Arctic Monitoring and Assessment Programme (pp. 79–107), UNEP Chemical Branch.
204. Gworek, B., Dmuchowski, W., Baczewska, A. H., Brn^ogoszewska, P., Bemowska-Kaiabun, O., & Wrzosek-Jakubowska, J. (2017). Air contamination by mercury, emissions and transformations—a review. *Water, Air, & Soil Pollution*, 228 (4), 123.
205. Seigneur C, Vijayaraghavan K, Lohman K, Levin L. The AER/EPRI global chemical transport model for mercury (CTM-HG) In: Pirrone N, Mason R, editors. Mercury fate and transport in the global atmosphere. New York: Springer; 2009. pp. 589–602.
206. Henze DK, Seinfeld JH. Development of the adjoint of GEOS-Chem. *Atmospheric Chemistry and Physics Discussions*. 2006; 6: 10591–10648. doi: 10.5194/acpd-6-10591-2006.
207. Dastoor AP, Larocque Y. Global circulation of atmospheric mercury: a modelling study. *Atmospheric Environment*. 2004; 38: 147–161. doi: 10.1016/j.atmosenv.2003.08.037.
208. Mason RP, Fitzgerald WF, Morel FMM. The biogeochemical cycling of elemental mercury: anthropogenic influences. *Geochimica et Cosmochimica Acta*. 1994; 58: 3191–3198. doi: 10.1016/0016-7037 (94)90046-9.
209. Lamborg CH, Fitzgerald WF, O'Donnell J, Torgersen T. A non-

- steady-state compartmental model of global-scale mercury biogeochemistry with interhemispheric atmospheric gradients. *Geochimica et Cosmochimica Acta*. 2002; 66: 1105–1118. doi: 10.1016/S0016-7037 (01)00841-9.
210. Gray JE, Hines ME. Mercury: distribution, transport, and geochemical and microbial transformations from natural and anthropogenic sources. *Applied Geochemistry*. 2006; 21 (11): 1819–1820. doi: 10.1016/j.apgeochem. 2006.09.001.
211. Nriagu JO, Pacyna JM. Quantitative assessment of worldwide contamination of air, water and soils by trace metals. *Nature*. 1998; 333: 134–139. doi: 10.1038/333134a0.
212. Nriagu JO. A global assessment of natural sources of atmospheric trace metals. *Nature*. 1989; 338: 47–49. doi: 10.1038/338047a0.
213. Nriagu JO, Becker C. Volcanic emissions of mercury to the atmosphere: global and regional inventories. *Science of the Total Environment*. 2003; 304: 3–12. doi: 10.1016/S0048-9697 (02)00552-1.
214. Seigneur C, Vijayaraghavan K, Lohman K, Karamchandani P, Scott C. Global source attribution for mercury deposition in the United States. *Environmental Science and Technology*. 2004; 38: 555–569. doi: 10.1021/es034109t.
215. Gbor PK, Wen D, Meng F, Yang F, Sloan JJ. Modeling of mercury emission, transport and deposition in North America. *Atmospheric Environment*. 2007; 41: 1135–1149. doi: 10.1016/j.atmosenv.2006.10.005.
216. Shetty SK, Lin CJ, Streets DG, Jang C. Model estimate of mercury emission from natural sources in East Asia. *Atmospheric Environment*. 2008; 42: 8674–8685. doi: 10.1016/j.atmosenv.2008.08.026.
217. Liu G, Cai Y, O'Driscoll N, Feng X, Jiang G. Overview of mercury in the environment. In: Liu G, Cai Y, O'Driscoll N, editors. *Environmental chemistry and toxicology of mercury*. Hoboken: Wiley; 2012. pp. 1–12.
218. Gustin MS, Lindberg SE, Weisberg PJ. An update on the natural sources and sinks of atmospheric mercury. *Applied*

- Geochemistry. 2008; 23: 482–493. doi: 10.1016/j.apgeochem.2007.12.010.
219. Gustin MS, Lindberg SE, Austin K, Coolbaugh M, Vette A, Zhang H. Assessing the contribution of natural sources to regional atmospheric mercury budgets. *Science of the Total Environment*. 2000; 259: 61–71. doi: 10.1016/S0048-9697(00)00556-8.
220. Mason RP, Choi AL, Fitzgerald WF, Hammerschmidt CR, Lamborg CH, Soerensen AL, et al. Mercury biogeochemical cycling in the ocean and policy implications. *Environmental Research*. 2012; 119: 101–117. doi: 10.1016/j.envres.2012.03.013.
221. Morel FMM, Kraepiel AML, Amyot M. The chemical cycle and bioaccumulation of mercury. *Annual Review of Ecology and Systematic*. 1998; 29 (1): 543–566. doi: 10.1146/annurev.ecolsys.29.1.543.
222. Mason RP, Sheu GR. Role of the ocean in the global mercury cycle. *Global Biogeochem Cycles*. 2002; 16 (4): 1093. doi: 10.1029/2001GB001440.
223. Pirrone N, Ferrara R, Hedgecock IM, Kallos G, Mamane Y, Munthe J, et al. Dynamic processes of mercury over the Mediterranean region: results from the Mediterranean Atmospheric Mercury Cycle System (MAMCS) Project. *Atmospheric Environment*. 2003; 37 (supplement 1): S21–S39. doi: 10.1016/S1352-2310(03)00251-6.
224. Boudala FS, Folkins I, Beauchamp S, Tordon R, Neima J, Johnson B. Mercury flux measurements over air and water in Kejimikujik National Park. *Nova Scotia Water Air and Soil Pollution*. 2000; 122 (1–2): 183–202. doi: 10.1023/A:1005299411107.
225. The role of mercury redox reactions in snow on snow-to-air mercury transfer. Lalonde JD, Poulain AJ, Amyot M. *Environ Sci Technol*. 2002 Jan 15; 36 (2): 174–8.
226. Lalonde JD, Amyot M, Doyon MR, Auclair JC. Photo-induced Hg (II) reduction in snow from the remote and temperate experimental lakes area (Ontario, Canada) *Journal of*

- Geophysical Research. 2003; 108 (D6): 4200. doi: 10.1029/2001JD001534.
227. Poulain AJ, Lalonde JD, Amyot M, Shead JA, Raofie F, Ariya PA Redox transformations of mercury in an Arctic snowpack at springtime. Atmospheric Environment. 2004; 38 (39): 6763–6774. doi: 10.1016/j.atmosenv.2004.09.013.
228. Carpi A, Lindberg SE. Sunlight-mediated emission of elemental mercury from soil amended with municipal sewage sludge. Environmental Science & Technology. 1997; 31: 2085–2091. doi: 10.1021/es960910+
229. Zhang H, Lindberg SE, Marsik FJ, Keeler GJ. Air/surface exchange kinetics of background soils of the Tahquamenon river watershed in the Michigan Upper Peninsula Water, Air, and Soil Pollution. 2001; 126: 151–169. doi: 10.1023/A:1005227802306.
230. Poissant L, Pilote M, Constant P, Beauvais C, Zhang HH, Xu X. Mercury gas exchanges over selected bare soil and flooded sites in the bay St. Francois wetlands (Quйbec, Canada) Atmospheric Environment. 2004; 38 (25): 4205–4214. doi: 10.1016/j.atmosenv.2004.03.068.
231. Stamenkovic J, Gustin MS. Evaluation of use of EcoCELL technology for quantifying total gaseous mercury fluxes over background substrates. Atmospheric Environment. 2007; 41: 3702–3712. doi: 10.1016/j.atmosenv.2006.12.037.
232. Mason, R. P. (2009). Mercury emissions from natural processes and their importance in the global mercury cycle. In N. Pirrone & R. Mason (Eds.), Mercury Fate and Transports in the Global Atmosphere Springer (pp. 173–191): New York.
233. Turetsky MR, Harden JW, Friedli HR, Flannigan M, Payne N, Crock J, et al. Wildfires threaten mercury stocks in northern soils. Geophysical Research Letters. 2006; 33: 16403. doi: 10.1029/2005GL025595.
234. Coolbaugh MF, Gustin MS, Rytuba JJ. Annual emissions of mercury to the atmosphere from natural sources in Nevada and California. Environmental Geology. 2002; 42: 338–349. doi: 10.1007/s00254-002-0557-4.

235. Volcanic emissions of mercury to the atmosphere: global and regional inventories. Nriagu J, Becker C. *Sci Total Environ.* 2003 Mar 20; 304 (1-3): 3-12.
236. Atmospheric mercury deposition during the last 270 years: a glacial ice core record of natural and anthropogenic sources. Schuster PF, Krabbenhoft DP, Naftz DL, Cecil LD, Olson ML, Dewild JF, Susong DD, Green JR, Abbott ML. *Environ Sci Technol.* 2002 Jun 1; 36 (11): 2303-10.
237. Mason, R. P. (2009). Mercury emissions from natural processes and their importance in the global mercury cycle. In N. Pirrone & R. Mason (Eds.), *Mercury Fate and Transports in the Global Atmosphere* Springer (pp. 173–191): New York.
238. Mason RP, Pirrone N, Hedgecock I, Suzuki N, Levin L. Conceptual overview. In: Pirrone N, Keating T, editors. *Hemispheric transport of air pollution—part B*. New York: United Nations Publication; 2010. pp. 1–19.
239. Контроль химических и биологических параметров окружающей среды. Под ред. Исаева Л.К. СПб, Эколого-аналитических информационный центр „Союз”, 1998 — 896 с.
240. Медико-биологические требования и санитарные нормы качества продовольственного сырья и пищевых продуктов от 01.08.89 г. N 5061-89 с дополнениями от 19 ноября 1991 г. N 122-12/805
241. Державні санітарні норми та правила «Медичні вимоги до якості та безпечності харчових продуктів та продовольчої сировини» (Наказ МОЗ України № 1140 від 29.12.2012, зареєстр. в Мінюсті України №87/22620 від 9.01.2013)
242. Державні гігієнічні правила і норми «Регламент максимальних рівнів окремих забруднюючих речовин у харчових продуктах» (Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13.05.2013 № 368, Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 18 травня 2013 р. за № 774/23306)
243. Большой Д.В., Пыхтеева Е.Г., Шафран Л.М. Тяжелые металлы — извечная проблема токсикологии. — *Здоровье и окружающая среда / Сборник научных трудов к 75-летию*

- НИИ санитарии и гигиены. — Минск. — 2002. — С. 116-121.
244. 'Приказ № 555 МЗ СССР от 29.09.89 «О совершенствовании системы медицинских осмотров трудящихся и водителей индивидуальных транспортных средств».
245. Наказ № 45 МОЗ України від 31.03.94 "Про затвердження Положення про порядок проведення медичних оглядів працівників певних категорій".
246. Денисов В. П., Мельников Ю. Ф. Технология и производство электрических источников света — М., Энергоатомиздат, 1983
247. Екатерина Богачева. Освещение, которое продает. Режим доступа: <https://www.src-master.ru/article13158.html>
248. Кузьмин Р.С. Компонентный состав отходов. Часть 1: монография / Р.С. Кузьмин. — Казань.: Дом печати, 2007. — 156 с.
249. Horvat, M. (1996). Mercury analysis and speciation in environmental samples. In Global and regional mercury cycles: sources, fluxes and mass balances (pp. 1-31). Springer, Dordrecht.
250. Schroeder, W.H. (1995) Mercury (a) Inorganic and total mercury determination. Encyclopedia of Analytical Science, Harcourt Brace & Company Limited, London.
251. Zhao, S., Pudasainee, D., Duan, Y., Gupta, R., Liu, M., & Lu, J. A review on mercury in coal combustion process: Content and occurrence forms in coal, transformation, sampling methods, emission and control technologies //Progress in Energy and Combustion Science. — 2019. — T. 73. — С. 26-64.
252. Schroeder, W.H., Hamilton, M.C., and Stobart, S.R. (1985) The use of noble metals as collection media for mercury and its compounds in the atmosphere, Rev. Anal. Chem. 8 (3), 179-209.
253. Beidowska M. et al. Simple screening technique for determination of adsorbed and absorbed mercury in particulate matter in atmospheric and aquatic environment /

- /Talanta — 2018. — Т. 182. — С. 340-347.
254. Srivastava A, Hodges J. T. Development of a High-Resolution Laser Absorption Spectroscopy Method with Application to the Determination of Absolute Concentration of Gaseous Elemental Mercury in Air //Analytical chemistry. — 2018. — Т. 90. — №. 11. — С. 6781-6788.
255. Budanovic M., Tessensohn M. E., Webster R. D. Substantially higher concentrations of mercury are detected in airborne particulate matter when using a preservation agent during sample preparation steps //Environmental Pollution. — 2019.
256. Subir, M., Ariya, P. A & Dastoor, A. P. A review of the sources of uncertainties in atmospheric mercury modeling II. Mercury surface and heterogeneous chemistry — A missing link. Atmos Environ 46, 1–10, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2011.07.047> (2012).
257. Ghoshdastidar A. J., Ariya P. A. the existence of Airborne Mercury Nanoparticles //Scientific reports. — 2019. — Т. 9. — №. 1. — С. 10733.
258. Landis, M. S., Stevens, R. K., Schaedlich, F. & Prestbo, E. M. Development and Characterization of an Annular Denuder Methodology for the Measurement of Divalent Inorganic Reactive Gaseous Mercury in Ambient Air. Environ Sci Technol 36, 3000–3009, <https://doi.org/10.1021/es015887t> (2002).
259. Sommar, J., Feng, X., Gardfeldt, K. & Lindqvist, O. Measurements of fractionated gaseous mercury concentrations over northwestern and central Europe, 1995–99. J Environ Monitor 1, 435–439, <https://doi.org/10.1039/A902729G> (1999).
260. Jones, C. P., Lyman, S. N., Jaffe, D. A., Allen, T. & O'Neil, T. L. Detection and quantification of gas-phase oxidized mercury compounds by GC/MS. Atmos Meas Tech 9, 2195–2205, <https://doi.org/10.5194/amt-9-2195-2016> (2016).
261. Huang, J. Y., Miller, M. B., Edgerton, E. & Gustin, M. S. Deciphering potential chemical compounds of gaseous oxidized mercury in Florida, USA Atmos Chem Phys 17, 1689–1698, <https://doi.org/10.5194/acp-17-1689-2017> (2017).

-
262. Deeds, D. A. et al. Development of a Particle-Trap Preconcentration-Soft Ionization Mass Spectrometric Technique for the Quantification of Mercury Halides in Air. *Anal Chem* 87, 5109–5116, <https://doi.org/10.1021/ac504545w> (2015).
263. Compounds at Adjacent Valley and High Elevation Locations. *Environ Sci Technol* 50, 12225–12231, <https://doi.org/10.1021/acs.est.6b03339> (2016).
264. Gustin, M. S. et al. Evidence for Different Reactive Hg Sources and Chemical Compounds at Adjacent Valley and High Elevation Locations. *Environ Sci Technol* 50, 12225–12231, <https://doi.org/10.1021/acs.est.6b03339> (2016).
265. Schroeder, W. H. & Jackson, R. A. Environmental measurements with an atmospheric mercury monitor having speciation capabilities. *Chemosphere* 16, 183–199, [https://doi.org/10.1016/0045-6535\(87\)90123-8](https://doi.org/10.1016/0045-6535(87)90123-8) (1987).
266. Brosset, C. & Lord, E. Methylmercury in ambient air. Method of determination and some measurement results. *Water, Air, Soil Pollut.* 82, 739–750, <https://doi.org/10.1007/bf00479423> (1995).
267. Lyman, S. N., Jaffe, D. A. & Gustin, M. S. Release of mercury halides from KCl denuders in the presence of ozone. *Atmos Chem Phys* 10, 8197–8204, <https://doi.org/10.5194/acp-10-8197-2010> (2010).
268. Lu, J. Y. et al. A Device for Sampling and Determination of Total Particulate Mercury in Ambient Air. *Anal Chem* 70, 2403–2408, <https://doi.org/10.1021/ac971278l> (1998).
269. Organization, W. H. Review of evidence on health aspects of air pollution–REVIHAAP Project. World Health Organization, Copenhagen, Denmark (2013).
270. Трахтенберг І. М., Дмитруха Н. М. Наночастинки металів, методи отримання, сфери застосування, фізикохімічні та токсичні властивості //Український журнал з проблем медицини праці. — 2013. — №. 4. — С. 62-74.
271. Нанотоксикологія: напрямки досліджень (огляд) /І. С. Чекман, А. М. Сердюк, Ю. І. Кундієв, І. М. Трахтенберг [та ін.]

// Довкілля та здоров'я.– 2009.– № 1 (48).–С. 3–7.

272. Subir, M., Ariya, P. A & Dastoor, A. P. A review of the sources of uncertainties in atmospheric mercury modeling II. Mercury surface and heterogeneous chemistry — A missing link. *Atmospheric Environment* 46, 1–10, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2011.07.047> (2012).
273. Kim, P.-R., Han, Y.-J., Holsen, T. M. & Yi, S.-M. Atmospheric particulate mercury: Concentrations and size distributions. *Atmospheric Environment* 61, 94–102, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2012.07.014> (2012).
274. Zhang L., Gong S., Padro J. & Barrie L. A size-segregated particle dry deposition scheme for an atmospheric aerosol module. *Atmos Environ* 35, 549–560, [https://doi.org/10.1016/S1352-2310\(00\)00326-5](https://doi.org/10.1016/S1352-2310(00)00326-5) (2001).
275. Murphy D. M., Hudson P. K., Thomson D. S., Sheridan P. J. & Wilson J. C. Observations of Mercury-Containing Aerosols. *Environ Sci Technol* 40, 3163–3167, <https://doi.org/10.1021/es052385x> (2006).
276. Ganguly, M., Dib, S. & Ariya, P. A Purely Inorganic Highly Efficient Ice Nucleating Particle. *ACS Omega* 3, 3384–3395 (2018).
277. Int Panis, L. et al. Exposure to particulate matter in traffic: A comparison of cyclists and car passengers. *Atmos Environ* 44, 2263–2270, <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2010.04.028> (2010).
278. Wick, P. et al. Barrier Capacity of Human Placenta for Nanosized Materials. *Environ Health Persp* 118, 432–436, <https://doi.org/10.1289/ehp.0901200> (2010).
279. Baeyens W. et al. Bioconcentration and biomagnification of mercury and methylmercury in North Sea and Scheldt Estuary fish //Archives of Environmental Contamination and Toxicology. — 2003. — T. 45. — №. 4. — С. 498-508.
280. Zhao J. et al. Rapid Determination of Mercury Speciation in Marine Products by Molecular Spectrometry //Journal of Coastal Research. — 2018. — T. 82. — №. sp1. — С. 77-83.
281. Kim, T. H., Cho, M. J., Lee, Y., Kim, J. H., Hwang, J. Y., Lee,

- H. E.,... & Kang, G. J. Methylmercury Determination in Fish by Direct Mercury Analyzer //Journal of AOAC International. — 2019.
282. Gyrecki J. Semi-automatic system for methylmercury determination in biological samples //Measurement. — 2018. — Т. 117. — С. 419-428.
283. Muhaya B. B. M., Leermakers M., Baeyens W. Influence of sediment preservation on total mercury and methylmercury analyses //Water, air, and soil pollution. — 1998. — Т. 107. — №. 1-4. — С. 277-288.
284. Leermakers M. et al. Mercury in environmental samples: speciation, artifacts and validation //TrAC Trends in Analytical Chemistry. — 2005. — Т. 24. — №. 5. — С. 383-393.
285. Agah H. et al. Mercury speciation in the Persian Gulf sediments //Environmental monitoring and assessment. — 2009. — Т. 157. — №. 1-4. — С. 363-373.
286. Caroli S. (ed.). Element speciation in bioinorganic chemistry. — John Wiley & Sons, 1996. — Т. 178.
287. WESTC'Df G. Determination of methylmercury compounds in foodstuffs //Acta Chemica Scandinavica — 1966. — Т. 20. — №. 8. — С. 2131-2137.
288. Puk R., Weber J. H. Critical review of analytical methods for determination of inorganic mercury and methylmercury compounds //Applied organometallic chemistry. — 1994. — Т. 8. — №. 4. — С. 293-302.
289. Никаноров А.М., Жулидов А.В. Биомониторинг металлов в пресноводных экосистемах / Л.: Гидрометеиздат, 1991. 308 с.
290. Аналитическая химия ртути. Гладышев В.П., Левицкая С.А., Филиппова Л.М.. М.: «Наука», 1974. 228 с.
291. Прокофьев А.К. Определение физико-химических и химических форм следовых элементов в природных водах // Успехи химии. — 1983. — Т. 52, вып. 3. — С. 483-498.
292. Химическая энциклопедия: В 5 т.: т. 1: А-Дарзана/Редкол.: Кнунянц И.Л. (гл. ред.) и др. — М.: Сов. энцикл., 1988. — 623 с.

293. Охрана окружающей среды от ртутного загрязнения/А.Г.Габайдуллин, Е.М.Ильина, В.В.Рыжов, Р.Я.Хамитова. — Казань: Магариф, 1999. — 95 с.
294. Swiergosz-Kowalewska R. Cadmium distribution and toxicity in tissues of small rodents. *Microsc. Res. Tech.* 2001. Nov 1; 55 (3): 208-22.
295. Основные показатели физиологической нормы у человека: руководство для токсикологов / под ред. И.М.Трахтенберга. — Киев, ИД «Авиценна», 2001. 372 с.
296. Шафран Л.М., Пыхтеева Е.Г., Большой Д.В. Металлотионеины / Под редакцией проф. Л.М.Шафрана — Одесса: Издательство «Чорномор'я», 2011. — 428 с.
297. Liu J. Role of oxidative stress in cadmium toxicity and carcinogenesis / J. Liu, W. Qu, M. B. Kadiiska// *Toxicol Appl Pharmacol.* — 2009 — № 238 (3) — P. 209-214.
298. Changes in pro/antioxidant balance in smoking and non-smoking pregnant women with intrauterine growth restriction / Bizoc A, Milnerowicz-Nabzdyk E., Zalewska M. [etal.] // *ReprodToxicol.* — 2011 — № 32 (3) — P. 360-367.
299. Binz, P.-A, Kdgi, J.H.R. Metallothionein: Molecular evolution and classification. In: *Metallothionein IV*, C. Klaassen (ed.), Birkhduser Verlag Basel, P. 7-13, 1999.
300. *Metallothionein III; Biological roles and medical implications* (1993) ed. by K.T. Suzuki, N. Imura & M. Kimura, Birkhduser Verlag.
301. Красовский Г.Н. Токсикологические исследования при гигиеническом нормировании веществ в воде // *Профилактическая токсикология: Сборник учебно-методических материалов.* — М.: Центр международных проектов ГКНТ, 1984. — Т. 2. — Ч. 2. — С. 6-25.
302. Трахтенберг И.М., Тимофиевская Л.А., Квятковская И.Я. Методы изучения хронического действия химических и биологических загрязнителей. — Рига: Знатне, 1987. — 172 с.
303. Dourson M.L., Wullenweber A.E., Poirier K.A Uncertainties in the Reference Dose for Methylmercury // *NeuroToxicology*,

2001. — Vol. 22. — Iss. 7. — P. 677-689.
304. Голубев А.А., Люблина Е.И., Толоконцев Н.А., Филлов В.А. Количественная токсикология. — Л.: Медицина, 1973. — 287 с.
305. Саноцкий И.В., Уланова И.П. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений. — М.: Медицина, 1975. — 328 с.
306. Каган Ю.С. Общая токсикология пестицидов. — К.: Здоров'я, 1981. — 176 с.
307. Штабський Б.М., Гжегоцький М.Р. Ксенобіотики, гомеостаз і хімічна безпека людини. — Львів: Видавн. Дом «НАУТИЛУС», 1999. — 308 с.
308. WHO, 1994. Assessing Human Health Risks of Chemicals: Derivation of Guidance Value for Health-based Exposure Limits. — Geneva: WHO.-№170.
309. WHO, 1999. Principles for Assessment of Risk to Human Health from Exposure to Chemicals. — Geneva: WHO, 1999. — N210.
310. Лазарев Н.В. Общие основы промышленной токсикологии. — М.-Л.: Медгиз, 1938. — 338 с.
311. Штабский Б.М. О ПДК свинца и проблеме малых доз в токсикологии ксенобиотиков (к полемике «романтиков» и «рационалистов») // Токсикологический вестник, 1998. — № 2. — С. 23-31.
312. Саноцкий И.В. Проблема критерия вредности. Неспецифические реакции, интегральные и патогенетические показатели при установлении порогов действия профессиональных ядов // Принципы и методы установления предельно допустимых концентраций вредных веществ в воздухе производственных помещений. — М.: Медицина, 1970. — С. 35-40.
313. Zaidel-Bar R., Ballestrem C., Kam, Geiger B., Early molecular events in the assembly of matrix adhesions at the leading edge of migrating cells // J. Cell. Sci., 2003. — Vol. 116. — Iss. 4. — P. 4605–4613
314. Мушкaмбaров Н.Н., Кузнецов С.Л. Молекулярная биоло-

- гия. — М.: ООО «Мединформагенство», 2003. — 544 с.
315. Gerner C., Teufelhofer O., Parzefall W., Schulte-Hermann R. New approaches to toxicologic mechanisms by the application of genomics, proteomics and metabolomics // *Toxicology Letters*, 2006. — Vol. 164. — Suppl. 1. — P. S3-S4. Abstracts of the EUROTOX 2006/6 CTDC Congress — 43rd Congress of the European Societies of Toxicology & 6th Congress of Toxicology in Developing Countries.
316. Clarkson T.W., Magos L., Myers G.J. Human Exposure to Mercury: The Three Modern Dilemmas // *J. Trace Elem. Environ.*, 2003. — Vol. 16. — No. 4. — P. 321-343.
317. Templeton D.M., Cherian M.G. Toxicological Significance of Metallothionein // *Methods in Enzymology*. Vol. 205. Metallobiochemistry. Part B. Metallothionein and Related Molecules. — San Dirgo, N.-Y., London, Tokyo,: Acad. Press, 1991. — P. 11-24.
318. Coleman J.E. Structure and mechanism of alkaline phosphatase / J.E. Coleman // *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* — 1992. — №21. — P. 441-443
319. Kong H.Y. Emerging roles of human prostatic Acid phosphatase / H.Y. Kong, J. Byun // *Biomol Ther (Seoul)*. — 2013. — Jan; 21 (1). — P. 10-20.
320. Hassan M. I. Structural and functional analysis of human prostatic acid phosphatase / Hassan M. I., Aijaz A., Ahmad F. // *Expert. Rev. Anticancer Ther.* — 2010. — Vol. 10. — P. 1055-1068.
321. Kim H.J. Emerging concepts in the flavinylation of succinate dehydrogenase / H.J. Kim, D.R. Winge // *Biochim Biophys Acta* — 2013. — Vol. 1827 (5). — P. 627-636.
322. Губський Ю.І. Біологічна хімія: Підручник. — К.-Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. — 508 с.
323. Wu D., Cederbaum A.I. Oxidative stress mediated toxicity exerted by ethanol-inducible CYP2E1 // *Toxicol. Appl. Phafrmacol.*, 2005. — Vol. 207. — S70-S76.
324. Ballatori N. Nransport of toxic metals by molecular mimicry / *Envir. Health Perspect.*, 2002. — Vol. 110. — Suppl. 5. — P.

- 689-694.
325. Bridges C.C., Zalups R.K. Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metals // *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2005. — Vol. 204. — Iss. 3. — P. 274-308.
326. Leiva-Presa A Mercury (II) binding to metallothioneins / A Leiva-Presa, M. Capdeliva, Gonzalez-Duarte P. // *Eur. J. Biochem.*, 2004. — Vol. 271. — P. 4872-4880.
327. Zalups R. K.. Molecular Interaction with Mercury in the Kidney / R.K. Zalups. // *Parm. Rev.* — 2008. — Vol. 52. — No. 1. — P. 113-143
328. Гоженко А.И. Особенности количественных характеристик структурных изменений почек крыс после сулемовой заправки на фоне гипо- или гипернатриевой диеты / Гоженко А.И. Шпак В.С., Насибуллин Б.А. // *Патологія.* — 2007. — Т. 4, №2. — С. 72-76
329. Dose-dependent mercuric chloride tubular injury in rat kidney / A Stacchiotti, E. Borsani, L. Rodella [et al.] // *Ultrastruct. Pathol.* — 2003.— № 27 (4) — P.253-259.
330. Zalups R.K., Ahmad S. Molecular handling of cadmium in transporting epithelia // *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2003. — Vol. 186. — Iss. 2. — P. 163-188.
331. Шафран Л.М. Роль апоптоза в патогенезе токсических нефропатий // *Актуальные проблемы транспортной медицины*, 2006. — №2. — С. 15-25.
332. Луговський С.П. Апоптоз епітелію слизової оболонки тонкої кишки щурів при свинцевій інтоксикації // *Соврем. пробл. токсикол.*, 2002. — №2. — С. 50-54.
333. Шафран Л. М., Пыхтеева Е. Г. Роль металлотионеинов в онкогенезе // *Здоровье и окружающая среда.* — 2011. — №. 17. — С. 148-153.
334. Костова В., Петкова В., Крыстева С. Клинико-токсикологические аспекты микромеркуализма // *Медицина труда и промышленная экология.* — 1995. — № 7 — С. 17-20.
335. Большой Д.В. Определение содержания ртути в биосубстратах моряков, экспонированных парами металлической ртути во время рейса. / Д.В. Большой, Е.Г. Пыхтеева

// Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України. Другі марзєєвські читання. Київ, 2006. — С. 179-180.
(

336. Small doses of mercury exposure: what does it mean? / Dmitry Bolshoy, Elena Pykhteeva, Leonid Shafran [et al.] // J. Cell Biology and Toxicology, V. 24, Supplement N 1, June 2008, P. S92.
337. Экспериментальное обоснование системы биологической профилактики профессиональных свинцовых интоксикаций / Л. М. Шафран, А. М. Третьяков, Е. В. Третьякова [и др.] // Гигиена труда. — 2004. — Вып. 35. — С. 243-256.
338. Большой Д. В. Гігієнічне значення особливостей токсикокінетики, токсикодинаміки і біотрансформації малих доз ртуті: дис.... канд. биол. наук: спец. 14.02.01 / Д. В. Большой — К., 2007 — 167 с.
339. Глинка Н.Л. Общая химия. Л., 1989.
340. Некрасов Б.В. Курс общей химии. М., 1962.
341. Трахтенберг И.М., Иванова Л.А. //Современные представления о воздействии ртути на клеточные мембраны — Гигиена и санитария. -N 5. — 1989.
342. International Programme on Chemical Safety//Environmental Health Criteria 1. Mercury-1976.
343. Lynn R. Goldman, MD, MPH, Michael W. Shannon, MD, MPH, and the Committee on Environmental Health //AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS — P. Technical Report — P. Mercury in the Environment — P. Implications for Pediatricians PEDIATRICS — V. 108, № 1 — P. 197-205 — 2001.
344. D.Airey // Mercury in human hair — P. a review. — Environmental Health Perspectives — №52- P.303-316 -1983.
345. Altmann L, Sveinsson K.// Visual evoked potentials in 6 year ol children in relation to mercury and lead levels. — Neurotoxicol Teratol — № 20 (1)- P.9-17 — 1998.
346. Chang Y.C.,Yeh C.Y., Wang J.D. // “Subclinical neurotoxicity of mercury vapor revealed by a multimodality potential study of chloralkali workers” — Immunol. — V. 117 (3) — P.482-488. — 1999.

347. Magos L., Clarkson T.W., Hudson A.R.//The effects of dose of elemental mercury and first pass circulation time on organ distribution of inorganic mercury in rats. — *Biochim Biophys Acta* — V. 991 (1) — P. 85-89. — 1989.
348. F.L.Lorscheider et al// Mercury exposure from silver tooth fillings — P. emerging evidence questions a paradigm — *FASEB J.* — №9 — P.504-508 — 1995.
349. J.S. Woods et al//Effects of Porphyrinogenic Metals on Coproporphrinogen Oxidase in Liver and Kidney — *Toxicology and Applied Pharmacology.* — V. 9 — P. 183-190 — 1989.
350. S.A.Katz et al.//Use of hair analysis for evaluating mercury intoxication of the human body — *J Appl. Toxicol.* — №12 (2) — P. 79-84 — 1992.
351. Wilhelm M; Muller F; Idel H. //Biological monitoring of mercury vapour exposure by scalp hair analysis in comparison to blood and urine. — *Toxicol. Lett.* — № 88 (1-3) — P. 221-226 — 1996.
352. Huggins HA, Levy,TE, Uniformed Consent — P. the hidden dangers in dental care, 1999, Hampton Roads Publishing Company Inc; & Hal Huggins, Its All in Your Head, 1997; & Center for Progressive Medicine, 1999, [http](http://www.hugnet.com) — P.//
353. S. Woods et al. //Urinary porphyrin profiles as biomarker of mercury exposure — P. studies on dentists -*J. Toxicol. Environ. Health.* — V. 40 (2-3) — P. 235-240 — 1993.
354. S. Woods et al. //Altered porphyrin metabolites as a biomarker of mercury exposure and toxicity — *Physiol. Pharmacol.* — V. 74 (2) — 210-215 — 1996.
355. M.D.Martin et al.// Validity of urine samples for low-level mercury exposure assessment and relationship to porphyrin and creatinine excretion rates. — *J Pharmacol Exp Ther.* — Apr 1996.
356. N.Campbell & M.Godfrey//.Confirmation of Mercury Retention and Toxicity using DMPS provocation. — *J. of Advancement in Medicine* — № 7 (1) — 1994.
357. M. Daunderer, Handbuch der Amalgamvergiftung, Ecomed

- Verlag, Landsberg 1998, ISBN 3-609-71750-5 (in German).
358. D. Echeverria et al. //Neurobehavioral effects from exposure to dental amalgam — P. new distinctions between recent exposure and Hg body burden — FASEB J. -№ 12 (11)- P.971-980 — 1998.
359. Kostial K. et al// Decreased Hg retention with DMSA — J. Appl. Toxicol. — № 13 (5) — P. 321-325 — 1993.
360. Duhr E.F., Pendergrass J.C., Slevin J.T., Haley B.E.// P. HgEDTA complex inhibits GTP interactions with the E-site of brain beta-tubulin. — Toxicology & Applied Pharmacology — V.122 (2) — P. 273-280 — 1993.
361. M.E. Lund et al.//Treatment of acute MeHg poisoning by NAC — J. Toxicol. Clin. Toxicol. — 1984, 22 (1) — P.31-49.
362. Livardjani F; Ledig M; Kopp P; Dahlet M; Leroy M; Jaeger A Lung and blood superoxide dismutase activity in mercury vapor exposed rats — P. effect of N-acetylcysteine treatment. Toxicology 1991 Mar 11; 66 (3) — P.289-95.
363. G.Ferrari et al, Dept. Of Pathology, Columbia Univ., J Neurosci,1995, 15 (4) — P.2857-66;
364. RR. Ratan et al, Dept. of Neurology, Johns Hopkins Univ., J Neurosci, 1994, 14 (7) — P. 4385-92;
365. Z.Gregus et al, “Effect of lipoic acid on biliary excretion of glutathione and metals”, Toxicol APPI Pharmacol, 1992, 114 (1) — P.88-96;
366. J.F. Balch et al, Prescription for Nutritional Healing”, 2nd Ed., 1997
367. Fukino H., Hirai M., Hsueh Y.M., Yamane Y. //Effect of zinc pretreatment on mercuric choride-induced lipid peroxidation in the rat kidney. — Toxicol. Appl. Pharmacol. — V. 73 (3) — P. 395-401 — 1984.
368. Bernard Windham// Facts about mercury and Dental Amalgam with Medical Study Reverences — March 2001.
369. Методические указания Центра химической и радиационной защиты Государственного пожарного аварийно-спасательного учреждения «Республиканский отряд специ-

- ального назначения» Министерства по чрезвычайным ситуациям Республики Беларусь «Ликвидация чрезвычайных ситуаций связанных с необходимостью проведения демеркуризационных мероприятий», Минск, 2010 г., 20 С.
370. Конвенция о доступе к информации, участию общественности в процессе принятия решений и доступе к правосудию по вопросам, касающимся окружающей среды. Четвертая конференция министров «Окружающая среда для Европы» Орхус, Дания, 23-25 июня 1998 г. — Копенгаген: ЕЭК ООН (ECE/CEP/43), 1998. — 37 с.
371. Роттердамская конвенция о процедуре предварительного обоснованного согласия в отношении отдельных опасных веществ и пестицидов в международной торговле. Текст и приложения. — Женева: UNEP, 2005. — 42 с.
372. Закон України від 26.09.2002 року № 169-IV «Про приєднання України до Роттердамської конвенції про процедуру попередньої обґрунтованої згоди відносно окремих небезпечних хімічних речовин та пестицидів у міжнародній торгівлі».
373. http://www.mercuryconvention.org/Portals/11/documents/Booklets/Minamata_convention_Russian.pdf
374. Панаїт Е.В. Геохімія ртуті природного і техногенного походження в об'єктах довкілля: дис.. канд. геол. наук — 04.00.02. — К., 2016. — 168 с.
375. Подколзина О. Есть ли в России болезнь Минамата? / О. Подколзина // Сообщение UCS-INFO.160, 4 сентября 1997 г. [Электронный ресурс]

НАУКОВЕ ВИДАННЯ

***Дмитро Валерійович Большой
Олена Гераклівна Пихтєєва
Ісаак Михайлович Трахтенберг
Леонід Мойсейович Шафран***

**РТУТЬ У ХХІ СТОЛІТТІ:
від постановки проблеми до її вирішення**

Монографія

Підписано до друку 30.07.2020.
Формат 60х84/16. Ум-друк. арк. 24,36.
Наклад 100 прим. Зам. № 2007-15.

Видано і віддруковано в ПП «Фенікс»
(Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 1044 від 17.09.02).
Україна, м. Одеса, 65009, вул. Зоопаркова, 25.
Тел. +38 050 7775901 +38 048 7959160
e-mail: fenix-izd@ukr.net
www.feniksbooks.com