

Katedra za opću i patološku fiziologiju
Stomatološkog fakulteta, Zagreb

Zavod za histologiju i embriologiju
Medicinskog fakulteta, Zagreb

Teški metali i biološki sustavi s posebnim osvrtom na živu

DŽ. PEZEROVIĆ I R. PANIJAN

Čovjek je u evoluciji stvorio mehanizme za održavanje čistoće unutarnjeg mišića. Međutim, nagomilani ekološki produkti su se toliko povećali, da adaptacijski i evolucijski mehanizmi čovjeka to nisu mogli pratiti pa se koncentracija iona teških metala, u organskim strukturama, sve više povećava.

Zaštitni mehanizmi protiv metala, što su minimalna permeabilnost sluznica, nepropusnost kože, detoksikacijski mehanizmi (jetra i hematoencefalna barijera), također postaju insuficijentni. Tako je teškim metalima otvoren put inkorporacije u ultramikrostrukturu, odnosno aktivno uplitanje iona metala u biokemijske reakcije u organizmu.

Prema Pauling¹, četiri petine svih elemenata na našoj planeti su tzv. esencijalni metali, koji su funkcionalni sastojak živih struktura, bez kojih nema života. Svi su drugi metali kojima nije namijenjena takva uloga, a nađu se u organizmu, toksični.

Teški metali se međusobno razlikuju po fizikalnim i kemijskim svojstvima, kao i po afinitetu prema organskim strukturama. Imaju zajedničko svojstvo, da oblikuju stabilne komplekse, s različitim ligandima. Vežu se za aktivna mjesta u biomolekulama, dovodeći do alteracije niza funkcija, s uzročno-posljedičnim slijedovima.

To posebno vrijedi za živu, olovo i kadmij (Magoš²). Rado se vežu s kisikom, sumporom, sulfhidrilnim skupinama i amino, imidazolskim, fosfatnim i karboksilnim skupinama, što se može odraziti na nizu funkcija, koje obavljaju enzimi stanične membrane, ili intracelularnih struktura.

Tako npr. kadmij ima veoma veliki afinitet prema biološkim ligandima, inhibira sintezu nukleinskih kiselina, suprimira procese oksidativne fosforilacije, uz inhibiciju mnogih enzima, sa SH skupinama.

Olovo se veže za tiolske i fosfatne ligande, ulazi u reakcije s enzimima, koji imaju SH skupine, inhibira enzim lipoamid dehidrogenazu, koji je potreban za oksidaciju pirogroždane kiseline i alfa oksoglutarne kiseline u mitohondrijima. To je neobično važno za metabolizam gotovo svih stanica. Osim toga, inhibira ATP-aze,

potrebne u transportu Na^+ i K^+ . Poznato je, da bez pravilnih odnosa Na^+ i K^+ , nema depolarizacije i repolarizacije stanica, što je presudno važno za stvaranje i transmisiju živčanih impulsa. Ovi su ioni aktivni činioci u reguliranju ekstra i intercelularne tekućine. Nadalje, olovo inhibira inkorporaciju željeza u protoporfirin 9, odnosno koči sintezu hema.

Male koncentracije žive inaktiviraju enzime sa SH skupinama, što dovodi do dizenzimatskih hipoksija, manjka energije, a posljedice su regresivno degenerativne promjene.

Southard i sur.³ su našli, da fluorescein, živin acetat, kao i ioni žive i Ca^{++} , suprimiraju oksidativnu fosforilaciju u mitohondrijima, prijenos iona Ca^{++} i nagomilavanje fosfata, a induciraju hidrolizu ATP-a, transport K^+ i Mg^{++} .

Uplitanje iona žive u transportne mehanizme mitohondrija, gdje se vrši enogogeneza, može, posebno u jetri i bubrežima, zaustaviti rad mnogih enzima i oštetiti, ili potpuno zaustaviti, funkcije tih organa. Spojevi žive su nestabilni u kiselom mediju i ako su osigurani optimalni uvjeti, veoma se rado vežu s drugim spojevima, od kojih treba spomenuti fosforil i karboksil amido i amino skupine. Na ovim se skupinama inhibiraju aktivna mjesta proteinskih molekula, ili se ove mijenjaju, tako da može doći do precipitacije.

Teški metali ulaze u organizam uglavnom respiratornim putem, dok je gastrointestinalna resorpcija mnogo manja, što se posebno odnosi na živu i olovo.

Njihova koncentracija u organizmu ovisi o:

1. odnosu i broju veznih mjesta na molekuli,
2. broju izrazito osjetljivih mjesta u molekuli,
3. njihovoj stabilnosti i inertnosti,
4. lokalnoj koncentraciji,
5. afinitetu.

Kostial i sur.⁴ su ustanovili, da je distribucija iona teških metala, odrađlog organizma i organizma u rastu, sasvim različita. Posebno je ustanovljeno u djece:

1. da je povećana resorpcija iz probavnog trakta,
2. da je smanjena eliminacija,
3. da je povećana akumulacija u pojedinim mjestima organizma.

Zbog svega navedenog, može se reći, da su mlade populacije daleko više ugrožene u kontaminiranoj sredini.

Nakon ulaska u organizam, teški metali se vežu za posebne bjelančevine, nazvane metalotioneini.

Piscator i Lind⁵ i Lingvinston⁶ su ustanovili, da se metalotioneini sintetiziraju u jetri, a prenose se u bubrege. Poznata je specifična bjelančevina, niske molekularne težine, nađena u korteksu bubrega konja, za koju se vezao kadmij. Osim kadmija, afinitet prema bjelančevini su imali cink, živa, bakar i dr.

Metalotionein za kadmij je bogat SH skupinama, a sadrži 30% cistina i 9% sumpora.

Pretpostavlja se, da i živa ima specifičan protein u jetri, s kojim se veže, a nakon toga se transportira u bubrege. Živa je, uz olovo, metal, koji ljudi upotrebljavaju od davnina. Računa se, da je u litosferi imao oko dvadeset puta više nego kadmija, odnosno malo više od zlata i platine. Rasprostranjena je u zemlji, vodi i biljkama pa je zbog toga ima u svakoj ljudskoj hrani. Rjeđe se nađe čista, a pojavljuje se bar u 30 ruda i to većinom sulfidnih, ali je cinabarit (HgS) spoj iz kojeg se najviše eksploatira.

Elementarna živa je srebrnasto bijeli metal, koji je pri običnoj temperaturi u tekućem stanju i tada se relativno mnogo isparava. Miješa se u sitnim kapljicama s prašinom, penetrira u korozivne materijale, kao što su drvo, opeka i crijep. Prašina drži živu u dispergiranom stanju, što čini površinu daleko većom pa, prema tomu, daje i veću mogućnost isparivanja. Radi toga je i opasnost od otrovanja živom veća, od opasnosti otrovanja bilo kojim drugim metalom.

Koncentracija para u atmosferi ovisi o:

1. površini izloženoj zraku,
2. temperaturi,
3. izmjeni zraka.

Prema Hendersonu i Haggardu⁷, s povećanjem temperature, enormno se povećava parcijalni tlak i koncentracija živinih para. Maksimalno dopuštena koncentracija živinih para u radnoj atmosferi je 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ prema anglo-američkim a 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ prema sovjetskim zahtjevima. Naši su zahtjevi 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ za anorgansku živu (JUS Z.BO. 001 od VIII - 1971. godine).

Najvećim dijelom, živa i njezini spojevi ulaze u organizam kroz respiratorni trakt (inhalacija), veoma malo gastrointestinalnim putem (ingestije), a moguć je ulazak i kroz kožu (apsorpcijom). Elementarna se živa, u organizmu, oksidira u merkuri ione i, kao takva, stupa u interakciju s biološkim strukturama.

Distribucija žive je podjednaka između eritrocita i plazme, da bi se, kasnije, koncentracija u eritrocitima deseterostruko povećala, u odnosu na plazmu. Kako je živa lako topljiva u lipidima, njezin je prolaz u sve strukture kojih ovojnica, u svom sastavu imaju lipide, olakšan. Može se slobodno reći, da se živa, radi spomenutih svojstava, nalazi u svim organskim strukturama.

Nakon ulaska u organizam, najviše se žive deponira u bubrežima, jetri i slezeni, a nešto manje u mozgu. Iako je njezina penetracija u mozak malena, eliminacija iz mozga je spora, dakle, opasnost patološkog djelovanja na osjetljive moždane strukture je veća, radi akumulacije.

Čini se da su bubrezi mjesto u kojem se živa detoksicira, konvertira iz organskog u anorganski oblik, a najviše koncentrira u distalnim dijelovima proksimalnih tubula, širem dijelu Helejeve petlje i sabirnim kanalićima.

Ispitivanja su pokazala, da se živa iz organizma izlučuje u dvije faze:

1. brzoj,
2. sporoj.

Najviše se žive izluči prvih šest dana nakon davanja, a eliminira se iz organizma mokraćom i stolicom, u podjednakim količinama, a nešto i iz pluća. Neznatne količine se odstrane isparivanjem, znojenjem i laktacijom.

Na apsorpciju, distribuciju i eliminaciju žive utječu brojni faktori, među kojima važnu ulogu imaju fizikalno kemijski, kao i brzina konverzije žive iz jednog oblika u drugi. Ima mišljenja, da se 50% organske žive pretvara u anorganske spojeve, pod utjecajem bakterijske flore, u gastrointestinalnom lumenu štakora, eksperimentalno dokazalo, da se anorganska živa pretvara u organsku, a vjeruje se, da je glavni dio ove konverzije u jetri.

Radi specifičnih svojstava, živa je našla veoma veliku primjenu:

1. u kemijskim laboratorijima,
2. u slikarstvu,
3. u industriji,
4. u poljoprivredi,
5. u stomatologiji.

U metalnoj živi se dobro otapaju svi metali, osim željeza, platine i nikla. To se svojstvo žive iskoristilo za pravljenje amalgama. Spominjemo mnogo upotrebljavane amalgame bakra i srebra, koji se primjenjuju u stomatologiji. Spoj žive i bakra, daleko je nestabilniji nego spoj žive i srebra. I amalgami, kao i kruti živini spojevi, grijanjem oslobađaju elementarnu živu.

U vezi s upotrebom žive u stomatologiji, treba spomenuti neka interesantna opažanja.

Tako su Goldwater i Nicolaus⁸, 1966. godine, naveli, da su amalgamske plombe toksične, jer se iz njih polagano odvaja živa (posebno spoj žive i bakra), a pokazalo se, da pacijenti, koji imaju više svježih amalgamskih plomba, imaju i daleko veću koncentraciju žive u urinu.

Allingham⁹ iznosi, 1974. godine, na temelju izvršenih ispitivanja, da je rizik raditi sa živom, onako kako se radi u stomatološkim ordinacijama. Iako u 25 pregledanih ordinacija nije bio nađen signifikantni nalaz žive, ipak se može štetnost jače manifestirati u zubnih asistenata, a osobito, ako se živom nepažljivo barata.

U vezi s tim, treba spomenuti, da su Stevens i sur.¹¹, 1975. godine, našli korelaciju živinih para stomatoloških ordinacija, sa sadržajem žive u kosi i u urinu, zaposlenog osoblja.

Interesantne podatke su dali Berck i sur.¹¹, 1975. godine, nakon ispitivanja uzoraka zraka u stomatološkim ordinacijama, u kojima se radi živom. Ispitivane su pare i prašina.

Vrijednosti živinih para su se kretale od 0,45—7,42 μg .

29% od ovih uzoraka je bilo unutar 0,45 — 5,0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

37,8% od ovih uzoraka je bilo unutar 5,1 — 25,0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

33,2% od ovih uzoraka je bilo više od 25,0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Njemirovski¹² je ispitivao koncentraciju živinih para u pet stomatoloških ordinacija. Mjerenja su pokazala, da je količina živinih para, u tim prostorijama, bila na granici dopuštene koncentracije. Autor, na kraju veoma opširnog i dobro dokumentiranog prikaza o živi, pledira za poduzimanje preventivnih mjera u stomatološkim ordinacijama. gdje su pomoćno osoblje i terapeut permanentno ugroženi živinim parama.

Budući da se živa i njezini spojevi veoma mnogo primjenjuju, to je opasnost intoksikacije sve veća. Dok su se ranije spominjali samo sporadični slučajevi, a bila su opisana i profesionalna trovanja, danas nastupa opasnost endemije, za ljude i životinje.

Mi smo ispitivali djelovanje žive na biosintezu proteina, u stanicama bubrega miša i dobili podatke, koji pokazuju, da živa djeluje na strukturu poliribosoma, koji su ogledalo biosinteze proteina, što nam govori o tomu, da živa koči biosintezu proteina.

Naša histopatološka ispitivanja bubrega miša pokazuju da u životinje, žrtvovane jedan sat nakon intraperitonealno injicirane jednokratne doze 2,5 μ mola/kg tjelesne težine živinog biklorida, dolazi do nefrotoksičkih promjena, u smislu akutnog glomerulonefritisa. Naši su nalazi u skladu s nalazima Löblich a i Kneževića¹³ te Schörchera i Löblich a¹⁴.

Prema tomu, može se reći, da je djelovanje žive veoma kompleksno i da zahvaća mnoge funkcije stanica, uključujući i biosintezu proteina, koja je jedna od bitnih životnih funkcija.

S a ž e t a k

U radu su ukratko opisani djelovanje teških metala na biološke sustave, opasnost nekontrolirane primjene radi kontaminacije okoliša, kao i mogućnost intoksikacije humane populacije kadmijem, olovom i živom. Dat je nešto opširniji prikaz metabolizma žive i njezinih spojeva u organizmu, primjene žive u stomatologiji, a navedene su i opasnosti od eventualne intoksikacije.

Isto tako, izneseni su eksperimentalni rezultati, dobiveni djelovanjem živinog biklorida na strukturu poliribosoma stanica bubrega miša, kao i patološka slika djelovanja istoga spoja na tkivo bubrega miša, u vremenu od jednog sata, nakon interaperitonealno aplicirane doze.

S u m m a r y

HEAVY METALS AND BIOLOGICAL SYSTEMS WITH PARTICULAR EMPHASIS ON MERCURY

The paper gives a short description of the effects of heavy metals on biological systems pointing at the risks of environmental contamination due to uncontrolled application and to possible intoxication of human population by cadmium, lead and mercury. The metabolism of mercury and its compounds in the organism, its application in dentistry and possible risks of poisoning are discussed in more details.

The experimental results obtained by the effect of mercuric chloride on the polyribosome structure of the renal cells in mice are also presented along with the pathohistological picture of the effect of same compound on the renal tissue of hte mouse observed one hour after an intraperitoneally administered dose.

Zusammenfassung

SCHWERMETALLE UND BIOLOGISCHE SYSTEME MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES QUECKSILBERS

In dieser Arbeit wird die Wirkung der Schwermetalle auf biologische Systeme, die Gefahr der unkontrollierten Anwendung inbezug auf die Verschmutzung der Umwelt, und die Möglichkeit der Vergiftung der humanen Population mit Kadmium, Blei und Quecksilber, vorgebracht. Etwas ausführlicher wird der Metabolismus des Quecksilbers und seiner Verbindung im Organismus, die Verwendung des Quecksilbers in der Stomatologie, und die Gefahr einer eventuellen Vergiftung, dargestellt.

Uusserdem werden die experimentellen Resultate über die Auswirkung des Quecksilberbichlorids auf die Struktur der Nierenzellen-Poliribosomen von Mäusen, sowie das pathohistologische Bild der Wirkung derselben Substanzen auf das Nierengewebe von Mäusen, eine Stunde nach der intraperitonealen Verabreichung, beschrieben.

LITERATURA

1. PAULING, L.: W. H. Freeman and Company, San Francisco, 1970
2. MAGOS, L.: Brit. Med. Bull., 31:241, 1975
3. SOUTHARD, J., NITISEWOJO, P., GREEN, D. E.: Fed. Proc., 33:2147, 1974
4. KOSTIAL, K., MALJKOVIĆ, T., JUGO, S.: Arch. Toxicol., 31:265, 1974
5. PISCATOR, M., LIND, B.: Arch. Env. Health, 24:426, 1972
6. LINGVINSTON, H. D.: Clin. Chem., 18:67, 1972
7. HENDERSON, HAGGARD: Medicina rada, Dom Štampe Zenica, Sarajevo, 1978
8. GOLDWATER, L. J., NICOLAU, A.: Arch. Env. Health, 12:196, 1966
9. ALLINGHAM, P. M.: N. Z. Dent. J., 70:321, 1974
10. STEVENS, J. T., BOX, J. M., PELLEU, G. B. Jr.: Milit. Med., 140:114, 1975
11. BERCK, B., CORTE, G., MONKMAN, J. L., KLEINBERG, I.: Arch. Env. Contam. Toxicol., 2:229, 1975
12. NJEMIROVSKIJ, Z.: Disertacija, Zagreb, 1978
13. LÖBLICH, H. J., KNEŽEVIĆ, M.: Beitr. Path. Anat., 122:1, 1960
14. SCHÖRCHER, C., LÖBLICH, H. J.: Virchow. Arch. Path. Anat., 33:587, 1960

Primljeno za objavljivanje 20. lipnja 1979.