

Толкачева Анастасия Павловна, студент,
Уральский государственный медицинский университет
Tolkacheva Anastasia Pavlovna, student,
Ural State Medical University

Барон Александра Витальевна, студент,
Уральский государственный медицинский университет
Baron Alexandra Vitalievna, student,
Ural State Medical University

Афанасьева Татьяна Анатольевна,
старший преподаватель кафедры фармации,
Уральский государственный медицинский университет
Afanasyeva Tatiana Anatolyevna,
Senior Lecturer at the Department of Pharmacy,
Ural State Medical University

**РЯДЫ ТОКСИЧНОСТИ D-ЭЛЕМЕНТОВ ПО ДЕЙСТВИЮ
НА ОРГАНЫ И СИСТЕМЫ ОРГАНОВ
TOXICITY RANGES OF D-ELEMENTS BASED ON EFFECT
ON ORGANS AND ORGAN SYSTEMS**

Аннотация. В настоящее время переходные металлы являются одними из распространённых загрязнителей окружающей среды, которые активно попадают в организм человека различными путями. Об их токсичности есть большое количество сведений, но они являются разрозненными и несистематизированными.

Abstract. Currently, transition metals are one of the most common environmental pollutants that actively enter the human body in various ways. There is a lot of information about their toxicity, but they are scattered and unsystematic.

Ключевые слова: Токсичность, переходные металлы, ранжирование, ряды токсичности.

Keywords: Toxicity, transition metals, ranking, toxicity ranges.

Введение.

В настоящее время тяжёлые металлы в большом количестве поступают в окружающую среду в различных формах и являются одними из самых распространённых загрязнителей. Поступая в организм человека с питьевой водой, пищей, воздухом, табачным дымом, через кожу приводит к хронической низкодозовой экспозиции, что является одной из причин развития сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, онкологических и репродуктивных заболеваний [22, 4, 11]. Особый интерес представляют d-элементы (переходные металлы) – элементы побочных подгрупп, характеризующиеся переменной степенью окисления, способностью катализировать реакции образования свободных радикалов и высокой аффинностью к серосодержащим лигандам белков [11]. В тематической литературе накоплен огромный объём данных о механизмах, органах-мишенях и клинических проявлениях токсичности d-элементов, однако эти данные разрознены, отсутствует систематизированное ранжирование d-элементов, которое позволяло бы сравнивать относительную опасность разных металлов для конкретного органа-мишени, учитывать гендерную и возрастную уязвимость к переходным металлам в биомониторинге, клинической диагностике и профилактике.



Цель исследования – построить качественные ряды токсичности по механизмам действия на органы-мишени (нейро-, нефро-, гепато-, кардио-, гемато-, эндокринная токсичность) на основании литературных данных.

Задачи:

1. Провести анализ литературы о механизмах токсичности d-элементов (Hg, Cd, Mn, Cr, Ni, Co, Cu, Zn, Fe, Ag),
2. Построить ряды токсичности для основных органов-мишеней,

Ряды токсичности по органам и системам.

Ряд нейротоксичности:

$\text{Hg(орг)} \geq \text{Fe} \approx \text{Mn} > \text{Cu} > \text{Ni} > \text{Co} > \text{Cr(VI)} > \text{Zn} > \text{Ag(нано)}$

Ранжирование d-элементов по нейротоксичности проводилось на основе способности металлов проникать через гематоэнцефалический барьер, накапливаться в ткани мозга, вызывать гибель нейронов и глиальных клеток, индуцировать агрегацию патологических белков (α -синуклеин, амилоид- β), а также на основе эпидемиологических данных о когнитивных нарушениях и нейродегенеративных заболеваниях у экспонированных популяций.

Органическая ртуть легко проходит через гематоэнцефалический барьер, накапливается в мозге и вызывает атаксию, дизартрию, нарушения зрения и слуха, а у детей – тяжёлые когнитивные нарушения даже при низких дозах [11, 24], тогда как железо и марганец, будучи эссенциальными элементами, при избытке становятся мощными нейротоксикантами: железо катализирует реакцию Фентона, индуцирует ферроптоз и накапливается в базальных ганглиях при болезни Паркинсона [16, 13], а марганец избирательно накапливается в астроцитах, нарушая захват глутамата (эксайтотоксичность), повреждает митохондрии и индуцирует агрегацию α -синуклеина, вызывая манганизм [18, 15, 5]. Медь при болезни Вильсона накапливается в базальных ганглиях, вызывая дистонию и тремор [20], а никель и кобальт в высоких дозах вызывают периферическую нейропатию через окислительный стресс и NIF-1 α -опосредованную псевдогипоксию [3, 25]. Шестивалентный хром оказывает преимущественно периферическое действие (полинейропатия), цинк в физиологических концентрациях нейропротективен, а наночастицы серебра при высоких дозах вызывают апоптоз нейронов и нарушение пространственной памяти, однако эти эффекты не являются ведущими в токсикологии серебра [11]. Важно подчеркнуть, что железо, марганец, медь и цинк являются эссенциальными микроэлементами: их нейротоксичность проявляется только при избыточном поступлении (профессиональная экспозиция, генетические нарушения, возрастная перегрузка), тогда как в физиологических концентрациях они необходимы для нормального функционирования ЦНС.

Ряд нефротоксичности:

$\text{Cd} > \text{Hg} > \text{Cr(VI)} > \text{Co} > \text{Cu} > \text{Ni} > \text{Zn}$

Кадмий с периодом полувыведения более 20 лет накапливается в корковом слое почек, вызывая тубулоинтерстициальный фиброз, низкомолекулярную протеинурию и снижение СКФ даже при низких уровнях экспозиции [22, 11, 23], а неорганическая ртуть избирательно повреждает проксимальные каналцы через связывание с тиоловыми группами, приводя к некротическому нефрозу [4, 25]. Шестивалентный хром при остром отравлении вызывает тубулярный некроз, тогда как при хронической экспозиции его основной мишенью являются лёгкие [11]. Кобальт, хотя и эссенциален в составе витамина B12, при избытке индуцирует подавление гена Bmal1, нарушая циркадный ритм тубулярных клеток и активируя NF- κ B-опосредованное воспаление [25], а медь повреждает почки только при генетических нарушениях (болезнь Вильсона) или остром отравлении [12]. Никель нефротоксичен преимущественно при профессиональной экспозиции (сварка, литьё), вызывая тубулопатию и повышение β_2 -микроглобулина [11], а цинк замыкает ряд, так как его острая



нефротоксичность редка [12]. Железо не включено в ряд: этот эссенциальный элемент токсичен для почек только при перегрузке (гемохроматоз, трансфузии), а его основная патологическая роль в почках – каталитическая (усиление повреждения другими металлами через реакцию Фентона), более того, дефицит железа стимулирует всасывание кадмия и марганца через DMT1 [9, 23, 26].

Ряд гепатотоксичности:

$Cu > Fe > Cd > Co > Cr(VI) > Mn$

Ранжирование d-элементов по гепатотоксичности проводилось на основе способности металлов накапливаться в печени, вызывать окислительный стресс, стеатоз, гепатит, фиброз, цирроз и гепатоцеллюлярную карциному, а также на основе наличия генетических заболеваний, связанных с нарушением метаболизма металлов в печени.

При болезни Вильсона медь накапливается в гепатоцитах, вызывая окислительный стресс, фиброз и цирроз печени, а железо при наследственном гемохроматозе катализирует реакцию Фентона, повреждая митохондриальную и ядерную ДНК, что приводит к циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме у 30% пациентов [17, 26, 12]. Кадмий накапливается в печени с периодом полувыведения более 20 лет, индуцируя синтез металлотионеина, но при насыщении этого белка вызывает окислительный стресс и апоптоз гепатоцитов [11, 22]. Кобальт, хотя и эссенциален в составе витамина B12, при избытке накапливается в печени, стабилизирует HIF-1 α , вызывая псевдогипоксию, воспаление и повышение трансаминаз, а шестивалентный хром при остром отравлении вызывает некроз гепатоцитов и связан с повышенным риском гепатоцеллюлярной карциномы при хронической экспозиции [11]. Марганец замыкает ряд, поскольку его гепатотоксичность минимальна: этот эссенциальный элемент накапливается в печени, но его основная мишень – центральная нервная система, а повреждение гепатоцитов описано лишь при очень высоких дозах [11, 18]. Все перечисленные элементы, кроме кадмия, хрома(VI) и отчасти кобальта, являются эссенциальными микроэлементами (медь, железо, марганец, кобальт), и их гепатотоксичность проявляется только при избыточном накоплении (генетические нарушения или профессиональная/ятрогенная перегрузка).

Ряд кардиоваскулярной токсичности:

$Hg > Cr(VI) > Fe > Ni > Cd$

Ранжирование d-элементов по кардиоваскулярной токсичности проводилось на основе способности металлов вызывать гипертензию, аритмии, сердечную недостаточность, ишемию миокарда, а также на основе эпидемиологических данных о повышенной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у экспонированных популяций.

Ртуть ассоциирована с повышением смертности от гипертензии (SMR = 2,78) и цереброваскулярных заболеваний у шахтёров, экспонированных к парам Hg⁰, через окислительный стресс в эндотелии сосудов и активацию ренин-ангиотензиновой системы [10, 11]. Шестивалентный хром вызывает дозозависимую дисфункцию сердца за счёт ингибирования белка Sesn2, что ведёт к нарушению функции митохондрий, истощению АТФ и апоптозу кардиомиоцитов [26, 14]. Железо при перегрузке (гемохроматоз, трансфузии) накапливается в миокарде, катализирует реакцию Фентона и вызывает дилатационную кардиомиопатию, однако в физиологических концентрациях этот эссенциальный элемент не токсичен [19, 17]. Никель повышает артериальное давление и снижает сердечный выброс через окислительный стресс и нарушение кальциевого гомеостаза [4], а кадмий замыкает ряд, проявляя гиперкоагуляцию (повышение фибриногена), способствующую тромбозам, но его кардиоваскулярные эффекты выражены слабее, чем у ртути, хрома, железа и никеля [1, 11].

Ряд гематотоксичности:

$Cr(VI) > Hg(\text{неорг}) \geq Co > Cd$



Хроническое воздействие шестивалентного хрома вызывает микроцитарную гипохромную анемию за счёт ингибирования ферментов синтеза гема и укорочения жизни эритроцитов, тогда как неорганическая ртуть при острой интоксикации приводит к гемолитической анемии через связывание с тиоловыми группами мембранных белков и активацию перекисного окисления липидов [2, 11, 4]. Кобальт, напротив, не вызывает анемии, но его наночастицы индуцируют агрегацию тромбоцитов и полицитемию (через HIF-1 α -опосредованную псевдогипоксию), что повышает риск тромбообразования [21, 25]. Кадмий замыкает ряд, проявляя гиперкоагуляционный эффект (повышение фибриногена, укорочение времени рекальцификации) без существенного влияния на эритроциты [1]. Марганец не включён в основной ряд, поскольку его анемический эффект опосредован конкуренцией с железом за DMТ1, а не прямым токсическим действием на эритроциты, а железо также отсутствует, так как его дефицит – это не токсичность, а недостаток эссенциального элемента [6, 9].

Ряд эндокринной токсичности (металлоэстрогены):

$Cd > Cr(\text{валентность-зависимый}) > Ni > Co > Cu > Zn^*$

Ранжирование d-элементов по эндокринной токсичности проводилось на основе их способности связываться с эстрогеновыми рецепторами (ER α , ER β), активировать эстроген-зависимую транскрипцию, вызывать пролиферацию эстроген-чувствительных клеток (MCF-7), а также на основе эпидемиологических данных о репродуктивных нарушениях и гормонозависимых раках у экспонированных популяций. Термин «металлоэстрогены» был введён Darbre (2006) для обозначения неорганических ксеногенов, имитирующих действие эстрадиола.

Кадмий является наиболее сильным металлоэстрогеном: он связывается с лиганд-связывающим доменом ER α с $Kd = 4,5 \times 10^{-10}$ М (почти как у эстрадиола), достигает 73,8% его эффективности в ERE-люциферазном тесте и вызывает увеличение массы матки, пролиферацию эндометрия и раннее половое созревание у животных при дозах 5-10 мкг/кг, сопоставимых с допустимым недельным поступлением для человека [7, 3, 8]. Эстрогенная активность хрома критически зависит от степени окисления: Cr(III) проявляет активность 46,4% от эстрадиола, тогда как Cr(VI) – лишь 5,6%, поэтому в ряду указана валентность-зависимый эффект [7]. Никель замещает Zn^{2+} в цинковых пальцах ДНК-связывающего домена ER и вызывает эпигенетические изменения (потерю ацетилирования гистонов, изменения метилирования), а кобальт и медь проявляют слабую эстрогенную активность (3,3% и 3,8-7,4% соответственно) [3, 7]. Цинк формально показывает 6,6% активности в ERE-тестах, но Darbre (2006) не включает его в перечень металлоэстрогенов, поскольку Zn является эссенциальным кофактором ER (входит в состав цинковых пальцев), и его слабая активность, вероятно, является артефактом, в ряду Zn приведён последним со звёздочкой, обозначающей его особый статус [7, 8].

Выводы

На основе представленных рядов можно сказать, что:

- Ртуть обладает наибольшей токсичностью для ЦНС, почек и сердечно-сосудистой системы;
- Кадмий обладает наибольшей токсичностью для почек и эндокринной системы (является самым сильным металлоэстрогеном);
- Медь обладает наибольшей токсичностью для печени;
- Хром (IV) обладает наибольшей гематотоксичностью, токсичностью к сердечно-сосудистой системе;
- Хром (III) обладает более высокой степенью эстрогенной активности, чем хром (IV);
- Наименее токсичным элементом группы переходных металлов является цинк, в отличие от железа, которое также является эссенциальным микроэлементом;
- Кобальт и никель проявляют среднюю или слабую степень токсичности ко всем органам-мишеням.



Список литературы:

1. Кульзипа Дакиева, Гульфат Калелова, Санат Кумарбекулы, Серик Бакин, Светлана Гармашова, Валерий Седелев, Роза Бейсембаева, Анатолий Цыганов О вариабельности показателей системы гемокоагуляции при раздельном и комбинированном действии токсических веществ // *Journal of Ecology and Sustainability* . - 2026. - №154(1). - С. 55-76.
2. М.К. Изтлеуов, А. Канжарбекова, А. Жубанов, Е. Камалов Влияние хрома на систему крови крыс // *Медицинский журнал Западного Казахстана*. - 2018. - №59 (3). - С. 52-59.
3. NATALIE B. AQUINO, MARY B. SEVIGNY, JACKIELYN SABANGAN, MAGGIE C. LOUIE The Role of Cadmium and Nickel in Estrogen Receptor Signaling and Breast Cancer: Metalloestrogens or Not? // *Journal of Environmental Science and Health, Part C: Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Reviews*. - 2012. - №30:3. - С. 189-22.
4. Mahdi Balali-Mood, Kobra Naseri, Zoya Tahergorabi, Mohammad Reza Khazdair, Mahmood Sadeghi Toxic Mechanisms of Five Heavy Metals: Mercury, Lead, Chromium, Cadmium, and Arsenic // *Frontiers in Pharmacology*. - 2021. - №12..
5. Alexandre Benedetto, Catherine Au, Michael Aschner Manganese-Induced Dopaminergic Neurodegeneration: Insights into Mechanisms and Genetics Shared with Parkinson's Disease // *Chemical Reviews*. - 2009. - №109 . - С. 4862–4884.
6. Geir Bjørklund, Maryam Dadar, Massimiliano Peana, Md. Shiblur Rahaman, Jan Aaseth Interactions between iron and manganese in neurotoxicity // *Archives of Toxicology*. - 2020. - №94. - С. 725–734.
7. Suck-Young Choe, So-Jung Kim, Hae-Gyoung Kim, Ji Ho Lee, Younghee Choi, Hun Lee, Yangho Kim Evaluation of estrogenicity of major heavy metals // *The Science of the Total Environment*. - 2003. - №312. - С. 15–21.
8. P. D. Darbre Metalloestrogens: an emerging class of inorganic xenoestrogens with potential to add to the oestrogenic burden of the human breast // *JOURNAL OF APPLIED TOXICOLOGY*. - 2006. - №26. - С. 191–197.
9. Pien Rawee, Daan Kremer, Ilja M. Nolte, Henri G. D. Leuvenink, Daan J. Touw, Martin H. De Borst, Stephan J. L. Bakker, Mark R. Hanudel, Michele F. Eisenga Iron Deficiency and Nephrotoxic Heavy Metals: A Dangerous Interplay? // *International Journal of Molecular Sciences*. - 2023. - №24..
10. Montserrat García Gómez, Paolo Boffetta, José Diego Caballero Klink, Santiago Español, Javier Gómez Quintana Mortalidad por enfermedades cardiovasculares en los mineros de mercurio // *Medicina Clínica*. - 2007. - №128 (20). - С. 766-771.
11. Klaudia Jomova, Suliman Y. Alomar, Eugenie Nepovimova, Kamil Kuca, Marian Valko Heavy metals: toxicity and human health effects // *Archives of Toxicology*. - 2025. - №99. - С. 153–209.
12. Gagandeep Kaur, Mandeep Kaur, Saurabh Sharma POTENTIAL MECHANISMS OF HEAVY METALS INDUCED NEPHROTOXICITY // *World Journal of Pharmaceutical Research*. - 2014. - №3 (3). - С. 4689-4708.
13. Boyd Kenkhuis, Ashley I. Bush, Scott Ayton How iron can drive neurodegeneration // *Trends in Neurosciences*. - 2023. - №46 (5). - С. 333-335.
14. Hao Li, Jingjing Shi, Haihang Gao, Xiaoqi Yang, Yang Fu, Yuxuan Peng, Ying Xia, Donghai Zhou Hexavalent Chromium Causes Apoptosis and Autophagy by Inducing Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in Broiler Cardiomyocytes // *Biological Trace Element Research*. - 2021. - №200. - С. 2866–2875.
15. Roberto Lucchini, Kim Tieu Manganese-Induced Parkinsonism: Evidence from Epidemiological and Experimental Studies // *Biomolecules*. - 2023. - №13.



16. Marco T. Núñez, Pamela Urrutia, Natalia Mena, Pabla Aguirre, Victoria Tapia, Julio Salazar Iron toxicity in neurodegeneration // *Biometals*. - 2012. - №25. - С. 761–776.
17. G. Papanikolaou, K. Pantopoulos Iron metabolism and toxicity // *Toxicology and Applied Pharmacology*. - 2005. - №202. - С. 199 – 211.
18. Jerome A. Roth Are There Common Biochemical and Molecular Mechanisms Controlling Manganism and Parkinsonism // *NeuroMolecular Medicine*. - 2009. - №11. - С. 281–296.
19. Magdy H. Selim, Rajiv R. Ratan The role of iron neurotoxicity in ischemic stroke // *Ageing Research Reviews*. - 2004. - №3. - С. 345–353.
20. Michael J. Stevenson, Kylie S. Uyeda, Nathaniel H. O. Harder, Marie C. Heffern Metal-dependent hormone function: the emerging interdisciplinary field of metalloendocrinology // *Metallomics*. - 2019. - №1..
21. Dominik Tattera , Bendik Skinningsrud , Przemysław A. Pękala , Iwona M. Tomaszewska , Krzysztof Marycz , Marek W. Radomski & Krzysztof A. Tomaszewski In vitro effects of cobalt and chromium nanoparticles on human platelet function // *Nanotoxicology*. - 2020. - №15 (1). - С. 52-65.
22. Paul B Tchounwou, Clement G Yedjou, Anita K Patlolla, Dwayne J Sutton Heavy Metals Toxicity and the Environment // *Molecular, Clinical and Environmental Toxicology*. - 2012. - №101. - С. 133–164.
23. Frank The venod, Natascha A. Wolff Iron transport in the kidney: implications for physiology and cadmium nephrotoxicity // *Metallomics*. - 2016. - №8 (1). - С. 17–42.
24. Marie Vahter, Agneta Akesson, Carola Liden, Sandra Ceccatelli, Marika Berglund Gender differences in the disposition and toxicity of metals // *Environmental Research*. - 2007. - №104. - С. 85–95.
25. WANG Rui, ZHANG Ding, ZHUGE Rui Jian, XUE Qian, HE Chang Hao, MA Wen Xuan, SHEN Zhu Bin, GUO Li Bioinformatics Analysis and Identification of Key Candidate Genes Associated with Nephrotoxicity Induced by Cobalt // *Biomedical and Environmental Science*. - 2023. - №36(2). - С. 201-205.
26. RICHARD A. ZAGER, ALI C.M. JOHNSON, SHERRY Y. HANSON Parenteral iron nephrotoxicity: Potential mechanisms and consequences // *Kidney International*., - 2004. - №66. - С. 144–156.

