

УДК 577.15.  
©Коллектив авторов

## РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ В ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ И ПЛАЗМЕ

*Барашков Г.К., Зайцева Л.И., Кондахчан М.А., Константинова Е.А.*

Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им.Е.М.Тареева  
ММА им.И.М.Сеченова; 119021 Москва, ул. Россолимо, 11А; тел.: 248-6157  
эл.почта: barachbig@mtu-net.ru

С помощью ICP-OES определяли коэффициенты распределения ( $K_r$ ) 35 элементов в плазме и цельной крови 26 здоровых мужчин и женщин. Обнаружено, что по  $K_r$  все элементы группируются в 3 пула; 9 из них с  $K_r$  выше 1,5 (Ag, Ca, Cu, In, Li, Na, Se, Si, Sr) можно назвать "элементами плазмы", 6 с  $K_r$  ниже 0,5 (Fe, K, Mn, Ni, V, Zn) "элементами кровяных клеток", остальные 20 - "элементами крови".  $K_r$  всех элементов зависит от радиуса иона. Элементы 2 подгрупп всех групп таблицы Менделеева ("тяжелые металлы" ТМ) подчиняются одинаковой закономерности: с увеличением ионного радиуса содержание ТМ в плазме увеличивается. Для щелочных металлов  $K_r$  имеют противоположную закономерность: с увеличением ионного радиуса увеличивается содержание элемента в клетках крови.  $K_r$  элементов 1 подгрупп II-VI групп подчиняются закономерности для ТМ, за исключением Ba и полупроводников (Si, Ge). Зависимости  $K_r$  от атомной массы по периодам или от внешней электронной оболочки (s-, p-, d-, f-) не обнаружено. Представлена таблица распределения всех определенных элементов в цельной крови относительно 8 макроэлементов (K, Na, S, P, Ca, Mg, Fe, Zn), которая может быть использована для диагностики нарушений металл-лигандного гомеостаза.

**Ключевые слова:** элементы; тяжелые металлы; щелочные металлы; цельная кровь; плазма; коэффициенты распределения.

**ВВЕДЕНИЕ.** При диагностике болезней, вызванных нарушением металл-лигандного гомеостаза, анализируют биологические жидкости или образцы тканей на содержание определенных тяжелых металлов (ТМ). В зависимости от предполагаемой патологии требуется знать содержание ТМ в первую очередь в цельной крови, для которой известны ПДК [1]. Однако из-за сложностей работы с цельной кровью часто этот анализ заменяют анализом сыворотки или плазмы, например, при определении меди (болезнь Вильсона-Коновалова [2]), или алюминия (ХПН [3]).

Поскольку разные ТМ распределяются между плазмой и форменными элементами неодинаково, становится затруднительным сравнивать результаты, полученные при анализе цельной крови и плазмы или сыворотки. Для такого сравнения необходимо иметь коэффициенты пересчета одних результатов в другие. Целью нашего исследования было определить коэффициенты распределения элементов в плазме и цельной крови, а также выявить закономерности распределения элементов в цельной крови.

**МЕТОДИКА.** 1 мл цельной крови после взятия помещали в стеклографитовый тигель и обрабатывали смесью конц.  $\text{HNO}_3$  и  $\text{H}_2\text{O}_2$  (1:3) ("мокрое озоление") на мармите с температурой поверхности около  $80^\circ\text{C}$ . Остаток растворяли в 5 мл 5%  $\text{HNO}_3$  и анализировали методом атомной эмиссии на

### РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ В ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ И ПЛАЗМЕ

индуктивно-связанном плазменном оптико-эмиссионном спектрометре (ICP-OES) Optima 3000 фирмы "Perkin-Elmer". Всего определяли 35 биологически важных элементов. В случае, если концентрация определяемого ТМ находилась около значения предела обнаружения, озоленную пробу растворяли в 3 мл кислоты.

Так же проводили пробоподготовку плазмы и сыворотки. При этом мы исходили из того, что концентрации ТМ в обеих жидкостях практически одинаковы [4].

В качестве исходного материала служила кровь здоровых взрослых людей обоих полов. Перед получением плазмы в кровь добавляли гепарин из расчета 200 ед на 1 мл.

Коэффициенты распределения рассчитывали по формуле:

$$K_p = \frac{C_p}{C_k},$$

где  $C_p$  - концентрация элемента в плазме в ррм (мкг/мл),  $C_k$  - концентрация элемента в цельной крови в ррм.

Радиусы ионов даны в пикометрах (пм).

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Ниже приведены коэффициенты распределения ( $K_p$ ) элементов между плазмой (или сывороткой) и цельной кровью у 26 здоровых взрослых людей обоего пола и соотношения всех определяемых элементов в цельной крови относительно 8 важнейших макроэлементов.

Из данных табл.1 видно, что распределение элементов в цельной крови (с форменными элементами) и в плазме (без оных) заметно разнится. Элементы с  $K_p$  более 1,5 находятся преимущественно в жидкой фракции крови. Эти 9 элементов (Ag, Ca, Cu, In, Li, Na, Se, Si, Sr) составляют 1 пул и их условно можно назвать "элементами плазмы".

Таблица 1. Коэффициенты распределения ( $K_p$ ) элементов (Элт) между плазмой и кровью

№	Элт	$K_p$	№	Элт	$K_p$	№	Элт	$K_p$	№	Элт	$K_p$
1	Ag	2	10	Cr	0,75	19	Mn	0,5	28	Si	1,7
2	Al	0,95	11	Cu	1,9	20	Mo	1,4	29	Sr	2,4
3	As	0,6	12	Fe	0,013	21	Na	1,93	30	Ta	0,7
4	B	0,6	13	Ga	0,9	22	Ni	0,4	31	Ti	1
5	Ba	1,3	14	Ge	0,8	23	P	0,55	32	V	0,3
6	Bi	1	15	In	1,8	24	Pb	0,8	33	W	1,5
7	Ca	1,8	16	K	0,26	25	S	1,1	34	Zn	0,4
8	Cd	0,55	17	Li	2,6	26	Sb	1,1	35	Zr	1
9	Co	0,7	18	Mg	0,8	27	Se	3,1			

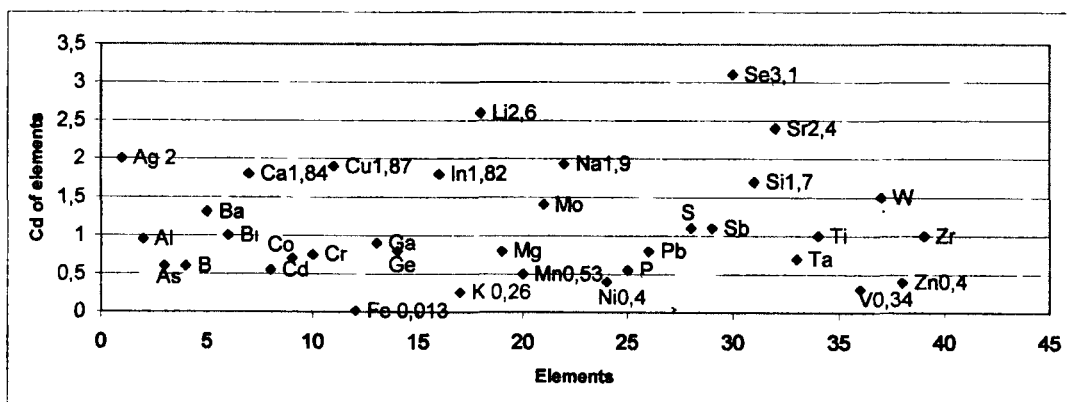


Рисунок 1  
Коэффициенты распределения ( $K_p$ ) элементов между плазмой и кровью

Второй пул составляют элементы с коэффициентами распределения около 1. Таких элементов 20 (Al, As, B, Ba, Bi, Cd, Co, Cr, Ga, Ge, Mg, Mo, P, Pb, S, Sb, Ta, Ti, W, Zr). Их можно условно назвать "элементами крови".

Третий пул составляют остальные 6 элементов (Fe, K, Mn, Ni, V, Zn). Они связаны с форменными элементами крови. Учитывая, что гематокрит в норме составляет примерно 45% по объему, а по весу 50% [5], значения Кр этих элементов фактически меньше в 1,5 раза. Их условно можно назвать "элементами кровяных клеток".

Проявилась четкая связь распределения элементов между плазмой и клетками крови с радиусом "основного" иона элемента в каждой группе периодической системы, то есть у элементов с характерной электронной конфигурацией высшей по энергии подоболочки. В случае "тяжелых металлов" (ТМ) эту закономерность можно сформулировать так: чем больше радиус иона элементов В подгрупп у всех групп таблицы Менделеева (переходных металлов), тем больше этого элемента в плазме крови (табл.2).

Таблица 2. Кр и радиус ионов ТМ (В подгруппы II-VIII групп таблицы Менделеева)

1B атN	Кр	Rion	2B атN	Кр	Rion	4B атN	Кр	Rion
Cu 29	1,9	72	Zn 30	0,4	83	Ti 22	0,98	80
Ag 47	2	113	Cd 48	0,55	103	Zr 40	1,01	109
5B атN			6B атN			8B атN		
V 23	0,3	59	Cr 24	0,75	64	Fe 26	0,013	67
Ta 73	0,7	64	Mo 42	1,41	92	Ni 28	0,4	78
			W 74	1,46	130	Co 27	0,7	82

Единственным исключением являются щелочные металлы (элементы подгруппы А первой группы таблицы Менделеева). Их распределение в крови противоположно распределению переходных металлов: чем больше радиус иона щелочного металла, тем его больше в клетках крови (табл.3).

Таблица 3. Кр и радиус ионов щелочных металлов (А подгруппа I группы)

1A атN	Кр	Rion
Li 3	2,6	78
Na 11	1,93	98
K 19	0,26	133

Что касается щелочноземельных металлов (А подгруппа II группы), то за исключением  $Ba^{2+}$ , их Кр подчиняется общему правилу для переходных металлов (с увеличением радиуса иона содержание элемента в плазме увеличивается). У остальных элементов первых подгрупп периодической системы общая тенденция сохраняется, за исключением полупроводников (Si, Ge), Кр которых связано с радиусом ионов как у щелочных металлов (табл.4) [3].

Не обнаружено зависимости Кр элементов в цельной крови от их расположения в различных периодах таблицы Менделеева, а также от внешней электронной конфигурации (s-, p-, d-, f-элементы).

Объяснить причины такого распределения можно, исходя из физико-химических свойств элементов и их взаимодействия с компонентами крови.

По-видимому, отмеченное распределение элементов не зависит от их биологической роли. Оно одинаково и для эссенциальных, и для токсических элементов. Различия в индивидуальной роли элементов проявляются в ходе дальнейших реакций обмена веществ, после проникновения в клетки организма благодаря активности оболочек клеток.

Поскольку радиус иона зависит от ряда факторов, в первую очередь, от состояния окисления, степени ионизации и координационного числа [6], важен именно "основной" = "рабочий" ион. Следствием выявленных закономерностей

## РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ В ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ И ПЛАЗМЕ

Таблица 4. Кр и радиус ионов элементов А подгрупп II-VI групп

2A	фтN	Кр	Rion	3A	атN	Кр	Rion	4A	атN	Кр	Rion
Mg	12	0,8	78	B	5	0,6	23	Si	14	1,7	26
Ca	20	1,8	106	Al	13	0,95	57	Ge	32	0,77	90
Sr	38	2,4	127	Ga	31	0,91	62	Pb	82	0,77	132
Ba	56	1,3	143	In	49	1,8	92				
5A	атN			6A	атN						
P	15	0,55	44	S	16	1,1	37				
As	33	0,58	69	Se	34	3,1	69				
Bi	83	0,97	74								
Sb	51	1,1	89								

является возможность по Кр элемента в плазме и цельной крови судить о радиусе (=валентности) иона и, таким образом, о структуре элементоорганического соединения или металл-лигандного комплекса.

Щелочные металлы (Li с Кр 2,6 и Na с Кр 1,93) находятся в жидкой фазе, вероятно, в ионной форме. Их проницаемость в клетки крови мала из-за активной роли мембран. По этой же причине ионы  $K^+$ , находящиеся внутри клеток крови, задерживаются в них. Однако, несмотря на активность мембран, Кр Na/K в цельной крови составляет 1,5 (табл.2), что означает почти равновесное содержание Na в клетках крови с содержанием в плазме.

Что касается  $K^+$  (Кр 0,26), его накопление в клетках объясняется активной работой мембранного натриевого насоса. Например, поглощение калия клетками стимулируется инсулином. В норме ионы  $K^+$  проникают в клетки пассивно из внеклеточной жидкости в обмен на ионы  $Na^+$ , благодаря мембраносвязанному энергозависимому натриевому насосу. Вследствие снижения активности натриевого насоса или повреждения клеточных мембран наступает гиперкалиемия, которая может закончиться неожиданной гибелью больного из-за остановки сердца с фибрилляцией желудочков, например, при острой почечной недостаточности.

С другой стороны, при недостатке калия, вызванном нередко приемом лекарственных препаратов, или его перераспределением из внеклеточного во внутриклеточное пространство при алкалозе, может развиваться гипокалиемия. Обычно она связана с расстройством нейромышечной функции и проявляется в мышечной слабости, запоре и паралитической непроходимости кишечника [4].

Распределение нещелочных элементов 1 пула подчиняется другим правилам. Преобладание в плазме меди объясняется фактом депонирования этого элемента при помощи церулоплазмينا (около 95% элемента в организме) [2]. Подобным же образом можно объяснить распределение Ag, Ca, In, Sr. Что касается Se и Si, они, вероятно, присутствуют в плазме в виде анионов.

3 пул включает элементы, находящиеся в норме в виде комплексов с компонентами клеток. Так, железо связано в порфириновых структурах гемоглобина, миоглобина и других гемопротеинах клеток, в том числе в каталазе и цитохроме С. В плазме оно связано с транспортным белком трансферрином, причем в количествах менее 0,1% общего железа организма. Свободное железо токсично [7], поэтому его связывание в комплексы с компонентами белков и другими молекулами клеток обеспечивает транспорт и хранение в нетоксичной форме. По-видимому, подобным образом можно объяснить свойства остальных 3d металлов с учетом вариаций, зависящих от молекул лигандов, с которыми они образуют комплексы. Поскольку деление металлов по вышеуказанным пулам в достаточной мере условно, можно допустить, что 3d металлы 2 пула (Cd, Co, Cr, Ti, V, W, Zr) связываются лигандами клеток по такому же механизму. При недостатке этих лигандов может проявиться токсичный эффект ТМ.

Таблица 5. Соотношение элементов (Эл) в цельной крови (ориентировочно)

№	Эл	Ca	Fe	K	Mg	Na	P	S	Zn
*1	Ag	150	220	600	46	1200	230	700	12
2	Al	60	140	580	20	920	140	500	3,8
*3	As	46	180	850	17	1100	180	600	5,6
4	B	150	350	1200	48	1800	310	1000	8,7
5	Ba	590	1600	6800	230	9500	1700	5100	60
6	Bi	2180	6600	27000	900	38000	6800	21000	150
7	Ca	1	4	15	0,5	21,5	4	12	0,1
8	Cd	2600	8000	35000	1400	46000	10000	25000	300
*9	Co	8000	28000	108000	3400	132000	23000	82000	500
10	Cr	1300	1050	5200	175	6500	1000	4100	60
11	Cu	345	95	400	14	500	80	280	3,6
12	Fe	0,66	1	6,9	0,44	10,6	1,6	3,3	0,2
*13	Ga	2040	8500	32000	1100	55000	8800	30000	200
14	Ge	305	660	1900	200	2900	720	2000	27
*15	In	3100	13000	55000	1500	85000	14000	41000	440
16	K	0,22	0,33	1	0,06	1,5	0,35	1	0,014
17	Li	9200	21000	84000	3400	134000	22000	74000	240
18	Mg	2,6	7,7	31	1	45	7,6	24	0,24
19	Mn	950	1800	9600	330	14000	2200	5700	150
20	Mo	5400	20000	74000	2600	111000	21000	60500	620
21	Na	0,15	0,3	0,75	0,05	1	0,3	0,85	0,015
22	Ni	1600	6500	270	12500	2000	6700	56	68,5
23	P	1,05	4,1	0,15	6,1	1	3,3	0,035	0,037
24	Pb	3200	12700	350	16000	2800	9100	72	83,44
25	S	0,22	0,74	2,53	0,077	3,5	0,54	1	0,064
*26	Sb	6630	16000	62300	2600	101000	16500	56000	350
27	Se	2200	6100	24000	790	36000	19000	19000	130
28	Si	90	380	1400	45	1800	400	1200	8,7
29	Sr	1100	6500	25000	620	30000	5800	18000	140
*30	Ta	2400	6900	30000	930	46000	7400	23000	260
31	Ti	1500	5900	22000	550	27000	5600	17000	120
32	V	3000	6800	32000	1110	45000	7700	21000	450
33	W	2600	7100	29000	2900	43000	7200	23000	190
34	Zn	19	51	200	6,5	280	45	156,3	1
*35	Zr	11000	22000	82000	3900	138000	23000	72000	750

Примечание: Цифры табл.5 даны без комментариев. Наиболее интересны соотношения в крови важнейших для гомеостаза пар элементов - Na/K 1,5; Ca/Mg 2,6; S/P 3,3; Zn/Cu 3,6; Fe/Al 140.

Поскольку любая патология связана с изменением проницаемости оболочек клеток, она сопровождается (или вызывается) изменением соотношения элементов или в виде Кр между плазмой и клетками крови; или в цельной крови. Какие именно элементы в первую очередь затрагиваются при нарушении проницаемости, можно установить по отношению 8 основных макроэлементов (Ca, Mg, K, Na, P, S, Fe, Zn) ко всем остальным в цельной крови. В табл.5 эти соотношения даны в качестве ориентировочных. Их можно использовать для более точного скрининга, выявления болезней на доклинической стадии, диагностирования, мониторинга естественного течения заболевания или реакции на лечение и прогноза возможного исхода заболевания. В дальнейшем желательно продолжать определение соотношения элементов в крови и других биологических жидкостях и в биоптатах пораженных тканей в зависимости от пола и возраста.

## **РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ В ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ И ПЛАЗМЕ**

Из данных табл.5 и реальных цифр, полученных при анализе крови конкретного больного, легче уточнить диагноз заболевания, связанного с нарушением металл-лигандного гомеостаза. Это относится к болезням почек, печени, сердечно-сосудистой системы и злокачественным опухолям. Такие наблюдения ведутся в нашей клинике и будут опубликованы позже.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. *Барашков Г.К.* (1999). Краткая медицинская бионеорганика, М., Гэотар Медицина, с.2-62.
2. *Лекарь П.Г., Макарова В.А.* (1984). Гепатоцеребральная дистрофия, М., Медицина.
3. *Уиллз М.Р., Сэйвори Дж.* (1993). Некоторые вопросы токсичности ионов металлов, с. 336-354.
4. *Маршалл В.Дж.* (2000). Клиническая биохимия, М. Binom Publ., С.-Петербург, Невский диалект, с.367.
5. *Штрауб Ф.Б.* (1963). Биохимия, Изд.АН Венгрии,Будапешт.
6. *Эмсли Дж.* (1993). Элементы. Мир, М.
7. *Ершов Ю.А., Плетенева Т.В.* (1989). Механизмы токсического действия неорганических соединений, М., Медицина.

Поступила 12.11.01

## **DISTRIBUTION OF CHEMICAL ELEMENTS IN WHOLE BLOOD AND PLASMA**

*Barashkov G.K., Zaitzeva L.I., Kondahchan M.A., Konstantinova E.A.*

Clinics of Nephrology, Internal and Occupational Medicine, Sechenov's Moscow Medical Academy  
Russia, 119021. Moscow, ul. Rossolimo, 11A.

The distribution factor (Fd) of 35 elements of plasma and whole blood in 26 healthy men and women was detected by ICP-OES. Using this parameter the elements were subdivided in 3 pools. 9 of them have Fd higher than 1,5 ("elements of plasma" - Ag, Ca, Cu, In, Li, Na, Se, Si, Sr); 6 have lower than 0.5 ("elements of blood cells" - Fe, K, Mn, Ni, V, Zn), other 20 - about 1 ("blood elements"). Fd of all elements depends on ionic radius. Elements of 2th sub-groups of all groups of Mendeleev's periodic table ("heavy metals") depend on the similar law: "with growing of ionic radius the concentration of elements in plasma enhances". In alkaline metals Fd depends on the opposite law: "with growing of ionic radius of alkaline metal the quantity of elements in blood cells enhance". Dependence of Fd on the value of atomic mass in periods or in exterior electronic cloud (s-, p-, d-, f-) was not established. The table of distribution of all detected elements in whole blood in relation to 8 macroelements (Ca, Mg, K, Na, S, P, Fe, Zn,) is presented, as a basic diagnostic criteria in metal-ligand homeostasis disturbance.

**Key words:** elements; heavy metals; alkaline metals; whole blood; plasma; distribution factor.