

ВИСМУТ: ХАРАКТЕРИСТИКА ЭЛЕМЕНТА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Икрамова З.А., Кадиров М.А., Дадаходжаева М.Р.

Ташкентский педиатрический медицинский институт,

Тухтамушева А.У.

Ташкентский химико-технологический институт,

Ташкент, Республика Узбекистан

Висмут – химический элемент V группы периодической системы Менделеева с атомным номером 83. Это металл серебристо-белого цвета с розоватым оттенком. Актуальность изучения микроэлемента висмута заключается в его потенциально токсическом влиянии на организм. При отравлении солями висмута могут быть поражены почки, центральная нервная система, печень, кожа и слизистые оболочки. В дополнение к этому, висмут способен индуцировать синтез низкомолекулярных белков, участвовать в процессах оссификации и формировать внутриклеточные включения в эпителии почечных канальцев. Содержание висмута в человеческом организме составляет: мышечная ткань – $0,32 \times 10^{-5} \%$; костная ткань – менее $0,2 \times 10^{-4} \%$; кровь – $\sim 0,016$ мг/л. Суточное поступление висмута в организм с продуктами питания составляет $0,005-0,02$ мг, а с воздухом – $0,00001$ мг.

Целью данного исследования является комплексный анализ химических и физических свойств висмута, а также изучение его биологического воздействия на организм человека.

Результаты исследования. В организм человека висмут поступает с пищей, а также с воздухом и водой, в количестве 5-20 мкг/сут. Опасным считается хроническое поступление висмута в количествах 1–1,5 грамма в день. После всасывания в ЖКТ висмут попадает в кровь в виде соединений с белками и проникает в эритроциты. За транспортировку висмута к различным органам в организме ответственны лейкоциты. Захваченный лейкоцитами и разнесенный током крови и лимфы по всему организму висмут накапливается в селезенке, центральной нервной системе и органах выделения, к которым относятся почки, печень, кишечник, слюнные железы. Висмут, прошедший через ЖКТ, выделяется в виде сульфида висмута, окрашивая кал в темный цвет. Из организма висмут выделяется с мочой. После всасывания висмут обнаруживается в крови в виде соединений с белками, а также проникает в эритроциты. Между органами и тканями висмут распределяется относительно равномерно. Некоторое накопление висмута может наблюдаться в печени, почках (до 1 мкг/г), селезенке и костях. Обнаруживается висмут и в головном мозге.

В лабораторных условиях качественно висмут обнаруживают действием на его растворы $\text{CS}(\text{NH}_2)_2$, KCNS (в обоих случаях происходит желтое окрашивание), цинхонина с KI (оранжевое), а также по ускорению восстановления солей Pb^{2+} станнатом Na_2SnO_2 (черный осадок). Качественное определение висмута можно провести с помощью различных реактивов. Например, при использовании раствора тиомочевины наблюдается образование лимонно-жёлтого раствора. С оксидом происходит выпадение оранжево-красного осадка. Реакция с бруцином и бромидом калия приводит к образованию желто-зеленых кристаллов, собранных в виде сфероидов. С хлоридом цезия и иодидом калия образуются оранжево-красные кристаллы $\text{Cs}[\text{BiI}_4]$, имеющие форму шестиугольников или шестилучевых звездочек. Для количественного определения висмута применяются различные методы. Комплексометрический метод используется в присутствии пирокатехинового фиолетового, ксиленолового оранжевого или других индикаторов. Фотометрический метод включает применение $\text{CS}(\text{NH}_2)_2$ или его производных (например, о-толилтиокарбамида), дитизона, динафтилтиокарбазона и их производных.

Для отделения висмута от сопутствующих элементов используют гидролитическое осаждение в виде гидроксисолей. Висмут может быть осажден из растворов также в виде фосфата $\text{BiPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, оксикарбоната $(\text{BiO})_2\text{CO}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$, гидроксихромата $\text{Bi}(\text{OH})\text{CrO}_4$ и др. Для отделения висмута используют также осаждение купфером, тионалидом, 8-гидроксихинолином, экстракцию аминами из солянокислого раствора.

Будучи близок по своим свойствам к свинцу, висмут значительно менее ядовит. Профессиональные отравления или кожные заболевания при работе с висмутом почти не отмечаются, канцерогенность этого металла также не установлена. Даже громадные дозы висмута, принятые перорально, не вызывают отравления, что объясняется трудностью всасывания соединений висмута. Однако иногда, по точно не установленным причинам, наблюдается отравление и при приеме препаратов висмута перорально. Ученые предполагают, что связано это с избытком молочной кислоты, которая переводит висмут в растворимое соединение и способствует его всасыванию. Растворимые соли висмута ядовиты и по характеру своего воздействия аналогичны солям ртути.

Основные клинические проявления хронической интоксикации висмутом: общее недомогание, потеря аппетита, повышение температуры, боли ревматического характера, затруднённое дыхание, поражение почек, появление чёрной каймы на деснах, жидкий стул, изменения костной ткани. При высоких концентрациях наблюдаются признаки поражения нервной системы. Одно из основных проявлений – «висмутовая кайма» – воспаление из-за отложения сернистого висмута по краям дёсен. Возможны

нарушения и со стороны мочевыводящих путей. На ранних стадиях отравления принимают меры к прекращению поступления солей висмута. Для удаления неабсорбированной части висмута промывают желудок и назначают слабительные средства, проводят хелатирующую терапию. При поражениях почек показано проведение гемодиализа.

Подтверждения потенциальных мишеней препаратов висмута, выявляют с помощью металлопротеомного подхода. Например, фумараза, фермент, катализирующий обратимое гидрирование фумарата до яблочной кислоты, связывает один Bi^{3+} на мономер, что приводит к явному неконкурентному ингибированию фермента. Было обнаружено, что рекомбинантный HspA из *H. pylori* связывает около двух ионов Bi^{3+} на мономер белка, а С-концевой мотив Cys-Cys и остатки гистидина, вероятно, участвуют в связывании, подобно Hrp. Потенциальную роль богатого His и Cys-конца *in vivo* исследовали путем сравнения роста клеток *E. coli*, экспрессирующих дикий тип или мутант с делецией С-конца, в минимальной среде M9, дополненной ионами металлов, в зависимости от концентрации. Клетки *E. coli*, экспрессирующие мутант с делецией С-конца, были более чувствительны к увеличению концентрации ионов никеля. Bi^{3+} , напротив, замедлял рост клеток, содержащих дикий тип.

Индикаторы элементного статуса висмута. Изменения концентраций висмута варьируется его содержанием в моче, крови, а также в волосах. Оценка содержания висмута в организме проводится по результатам исследований биосубстратов – мочи, крови и биоптатов. При хронической интоксикации висмутом определяют его концентрацию в суточной моче. В норме концентрация висмута в моче не превышает нескольких микрограмм на миллилитр. Нерастворимые соединения висмута выводятся с фекалиями, растворимые после абсорбции в кровь – с мочой. Измерение концентрации висмута в ногтях проводят в целях диагностики при нарушении микроэлементного баланса, при возможной интоксикации под отрицательным влиянием промышленных факторов.

Препараты висмута применялись как средства терапии ЖКТ уже в XVI в. Особенно широкое распространение для лечения диспептических явлений они получили в XIX в. В клинической практике использовали и продолжают применяться различные препараты висмута, такие как субгаллат висмута, субсалицилат висмута. А в конце XIX в. некоторые соединения висмута начали использоваться как противомикробные препараты и наружные средства, обладающие подсушивающим эффектом, в частности для наружного лечения кожных проявлений сифилиса. К XX веку многочисленные различные висмутовые препараты использовались для лечения различных заболеваний, включая лечение военных ран, детской холеры и гастроэнтерита. Пепто-бисмол (субсалицилат висмута, BSS), разработанный в 1901 году, в настоящее

время используется для лечения гастрита и диспепсии. Другие современные препараты висмута включают Де-Нол (коллоидный субцитрат висмута, CBS). и недавно разработанный пилорид (ранитидин-висмутцитрат, RBC), которые используются для лечения язв и инфекции *H. Pylori*. Нитрат висмута проявляет вяжущее, умеренное послабляющее действие, а также снижает кислотность. Нитрат висмута основной применяют внутрь при воспалительных заболеваниях кишечника (колитах, энтеритах), при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; диареи различного генеза. Изотоп ^{206}Bi используется для лечения лимфатической лейкемии. Соединения висмута обладают противоспирохетозным действием и механизм их действия сводится к тому, что ионы висмута, проникая в спирохеты, связывают сульфгидрильные группы (SH) их ферментов. Это приводит к нарушению жизнедеятельности и гибели спирохет – возбудителей сифилиса. В настоящее время для борьбы с сифилисом применяются такие соединения, как тартрат калия-висмута, йодид висмут-хинина и йодисмитол, колит излечивается субнитратом висмута и цитратом висмута, а диарея BSS, при неспецифических кожных воспалительных процессах и раневых инфекциях лечение производится оксидом висмута. Оксид-хлорид висмута находит применение в медицине в качестве рентгеноконтрастного средства и в качестве наполнителя при изготовлении кровеносных сосудов. Основной трибромфенолят висмута, или ксероформ, обладает ярко выраженным антибактериальным действием. В виде порошка и мазей его используют для лечения ран, фистул и ожогов. Входит в состав мази Вишневского.

Структуры висмутовых противоязвенных средств и взаимодействия Bi^{3+} с белками и ферментами, такими как трансферрин и лактоферрин, богатый гистидином белок Hrp и уреазы. В дополнение к хорошо известным гастропротекторным эффектам висмута и эффективности в лечении инфекции *H. pylori*, он также обладает широким спектром противомикробных, противовирусных и противораковых свойств. Механизм действия висмут-содержащих препаратов на организм человека в отношении защиты от *Helicobacter pylori* основан на образовании защитного слоя в кислой среде. Нерастворимые вещества, висмута оксихлорид и цитрат, осаждаются в желудке, образуя защитную пленку на поверхности язв и эрозий. Пленка в течение длительного времени защищает поврежденные участки слизистой оболочки от агрессивных факторов (пепсина, соляной кислоты, ферментов и солей желчных кислот). Препарат стимулирует образование простагландина E_2 , способствует увеличению выработки защитной слизи. Из ЖКТ препарат практически не всасывается, выводится со стулом. Поступившие минимальные дозы висмута в плазму выводятся почками. К соединениям с подобным

механизмом действия можно отнести висмута трикалия дицитрат – коллоидный субцитрат висмута (INN: Bismuth subcitrate), гастропротекторное и противоязвенное средство с бактерицидной активностью в отношении *Helicobacter pylori*. Препарат обладает противовоспалительным, антисептическим и вяжущим действиями.

Висмут образует защитное покрытие на слизистой оболочке, стимулирует секрецию бикарбоната и оказывает влияние на G-клетки и *Helicobacter pylori*. Висмут обеспечивает такую же скорость заживления язвы, как и блокаторы H₂-рецепторов, но вызывает значительно меньше рецидивов. Тройное лечение висмутом, тетрациклином и метронидазолом приводит к эрадикации *H. pylori* у 95% пациентов. Результаты, касающиеся окислительного метаболизма головного мозга, ставятся в патогенетическую связь как с интоксикацией висмутом, так и с данной психопатологией и неврологией с целью обоснования указанных мозговых дисфункций и/или повреждений головного мозга при висмутовой энцефалопатии. Результаты, касающиеся церебрального окислительного метаболизма, патогенетически связаны как с интоксикацией висмутом, так и с данной психопатологией и неврологией, что позволяет обосновать указанную дисфункцию головного мозга и/или поражение висмутовой энцефалопатии.

Противовирусная активность комплексов висмута была исследована на коронавирусе тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV), вирусе с оболочкой и одноцепочечной РНК с положительной цепью, который в 2003 году убил сотни людей во всем мире. Ряд комплексов висмута, включающий нитрилтриацетат висмута Bi(NTA), трицистеин висмута Bi(Cys)₃, RBC, этилендиаминтетраацетат висмута (Bi(EDTA)), а также комплексы висмута с различными N,O-содержащими хелатными лигандами, включая порфирин висмута. комплексы были исследованы против хеликазы SARS-CoV [21, 22], которая постулировалась потенциальной мишенью для терапии против SARS.

Кроме того, предварительное лечение препаратами висмута может уменьшить побочные эффекты противораковых препаратов, таких как цисплатин [55], что также может открыть потенциал для применения висмута при лечении рака.

Заключение

Висмут, накапливаясь в организме во время лечения, становится нейротоксичным, поэтому нельзя исключать, что даже кратковременное лечение может вызвать субклиническое поражение центральной нервной системы. Комплексы Bi также были более токсичными для фибробластов человека, что также указывает на роль висмута в отравлении клеток человека.

Библиографические ссылки:

1. Жалилов, Ж., et al. "Масс-спектрометрические характеристики синтезированных производных гетероциклических халконов." *Современные наукоемкие технологии* 9 (2013): 58-59.
2. кизи Азизова, Ноила Мирали, and Насирджан Мухамеджанович Юлдашев. "АКТИВНОСТЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ЭРИТРОЦИТАХ РАЗНЫХ ГРУПП КРОВИ." *INTERNATIONAL SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE "THE TIME OF SCIENTIFIC PROGRESS"*. Vol. 2. No. 2. 2023.
3. Халикулов, Шохжахон, and Н. Азизова. "Қон гуруҳларида эритроцитларининг коллоид-осмотик стрессга чидамлилиги." *Современная медицина глазами молодых ученых* 1.1 (2022): 95-95.