

Олово, хром и манган – токсикологичен профил, биологичен контрол и аналитично определяне

Р. Б. Георгиева^{1*}, Д. Л. Цалев²

¹ *Национален център по общественото здраве и анализи, бул. „Акад. Ив. Евст. Гешов“ 15, 1431 София
Ел. поща: r.georgieva@ncpha.government.bg*

² *Софийски университет „Св. Кл. Охридски“, Факултет по химия и фармация, бул. „Дж. Баучер“ 1, 1164 София
Факс: 02-9612438, ел. поща: tsalev@chem.uni-sofia.bg*

Увод

Експозицията на наднормени нива от токсични вещества, дължаща се на професионален контакт, замърсена околна среда или на други източници, може сериозно да увреди здравето на човека. Дефинираните най-общо като „тежки метали“ (олово, манган, мед, цинк, кадмий и арсен) са сред най-съществените замърсители в България. Повече от 40 години у нас се провеждат проучвания на съдържанието на токсични елементи, основно в райони с интензивно развита промишленост, при които са установени пет „горещи точки“ като източници на замърсяване на околната среда с тежки метали: Металургичен комбинат (МК) „Кремиковци“ в София (олово, манган), Медодобивен комбинат в Средногорие (мед, арсен, олово), Комбинат за цветни метали (КЦМ) в Пловдив (олово, мед), Оловно-цинков завод (ОЦЗ) в Кърджали (олово) и Медодобивен комбинат „Елисейна“ (олово, кадмий, цинк) [1,2]. В районите на КЦМ - Пловдив, ОЦЗ - Кърджали и МК „Кремиковци“ съществуват стари локални замърсявания на почвата, което изисква активно провеждане на мониторинг и оценка на състоянието в тези райони и в бъдеще, с оглед осигуряване на заложените национални цели по укрепване на здравето и предотвратяване на заболяванията [3].

В обзора са разгледани три от тежките метали – олово, манган и хром, които представляват значителен интерес за нашата страна от гледна точка на биологичен мониторинг на експозицията от работната и околната среда и са били обект на изследвания на авторите през последните десетилетия с помощта на методите на атомноабсорбционната спектроскопия (AAS).

Присъствието на ксенобиотици в околната среда е свързано с определена степен на здравен риск. След постъпването, разпределението, метаболизма и екскрецията, определена вътрешна доза на токсичния агент ефективно се абсорбира в организма и се открива в телесните течности. Обикновено „нормалните“ нива на металите в различните среди варират в широк диапазон и са доста ниски (микро- и нанограмови количества).

Необходимо е използването на селективни и чувствителни аналитични методи за определяне на токсични елементи в биологични матрици и прилагането им като биомаркери за получаване на надеждни данни за оценка и прогнозиране на експозицията. Биологичният контрол отчита всички пътища на постъпване и всички източници, което го прави надежден инструмент за оценка на риска и управление на риска както за учените, така и за политиците [4].

Токсикологичен профил на олово, хром и манган

Оловото (Pb, CAS 7439-92-1) е тежък и пластичен синкавобял метал. В неорганични съединения обикновено е в степен на окисление II, но се среща и в IV-та степен. Само няколко оловни съединения (напр. оловен нитрат) са значително разтворими във вода, много се разтварят в киселини (напр. оловни сулфида, оловни оксиди) и повечето са достатъчно разтворими в телесните течности, за да бъдат токсични, особено при вдишване като пари или фин прах.

Хромът (Cr, CAS 7440-47-3) е твърд, подаващ се на обработка сребърнобял метал. Може да съществува в степени на окисление от II-ра до VI-та, като най-стабилни са 0-ва, II-ра, III-та и VI-та. Хром(III) е есенциален микроелемент за човека и животните, необходим за нормалния енергиен метаболизъм. Счита се, че влиза в структурата на биологично активни комплекси с никотиновата и други аминокиселини (т.нар. глюкозотолерантен фактор, GTF), потенциращи действието на инсулина и участващи в транспорта на глюкозата в клетките [5,6].

Манганът (Mn, CAS 7439-96-5) е сребристосив метал. Среща се в 11 степени на окисление, от които II-ра, IV-та и VII-ма са най-важните. Той е петия най-разпространен метал и дванадесетия най-разпространен елемент в околната среда [7,8]. Манганът е есенциален микроелемент и играе роля в минерализацията на костите, протеиновия и енергиен метаболизъм, участва в защитата на клетките от въздействието на свободни

радикали. Той е от съществено значение за нормалното пренатално и неонатално развитие [7–10].

Професионална и непрофесионална експозиция

Оловото е сред най-широко използваните цветни метали и употребата му още от древни времена е оказала своя ефект върху повишаването на природния фон.

Много промишлени дейности са свързани с потенциален риск от експозиция на олово. Основните съвременни приложения на оловото са за електрически акумулатори, бои, пигменти, различни метални изделия, обвивки на кабели, запояване с оловен припой, производство на порцелан и др. [7,11,12].

Хромът се среща на работните места в широка гама от сплави и съединения – най-често като Cr(VI) и Cr(III), които се различават значително по своята токсичност, включително канцерогенност [13]. Отраслите с най-голям принос за хромни емисии са галванотехника, обработка на метали, заваряване, щавене на кожи, производство на хромати, неръждаема стомана и на хромни пигменти [13–15].

Манганът се използва главно в металургията. На професионална инхалаторна експозиция на манган са изложени миньори, работници от стоманодобива, заварчици. Най-високи концентрации се емитират при добив на манганова руда.

В околната среда металите олово, хром и манган постъпват от естествени и антропогенни източници. Експозицията на олово може да се осъществи чрез замърсени въздух, храна, почва и вода. До отпадането му от употреба оловният бензин беше основен източник на замърсяване на околната среда с олово (до 90% от оловото в атмосферата) [12]. В страни, където се използва метилциклопентадиенил-манган-трикарбонил (ММТ) като добавка към бензини, е регистрирано повишение на общия манган в почвата, свързано с Mn-съдържащите отпадъчни газове от автомобилите. По-високи експозиции на манган могат да се регистрират близо до заводи или депа за опасни отпадъци. Манганът може да замърси водите вследствие заустване на промишлени отпадъчни води или инфилтриране от почвата [9]. Следи от хром често се съдържат във вода от водопроводната мрежа и атмосферния въздух [15]. Хромът се съдържа в много потребителски продукти (дървесина, кожи); медицинските протези от метални сплави могат да станат източник на значителни количества хром в тъкани и телесни течности [15,16]. Други източници на непрофесионална експозиция включват: тютюнопушене (Pb, Cr), уличен прах (Pb, Mn), замърсяване от кухненски съдове (Pb, Cr), алкохолни напитки (Pb), бои на основата на олово, някои козметични продукти и билкови лекарства (Pb) [7,11–18].

Хромът и манганът са есенциални микроелементи и постъпват в организма чрез храната. Те са естествени компоненти на повечето храни. Съдържанието на хром

варира значително: от <10 до 1300 µg/kg; нормалната диета съдържа достатъчно манган, за да се предотврати неговият недостиг [7–10].

Токсикокинетика

Концентрацията на токсичното вещество, измерена в биологичните среди, е резултат от абсорбцията, биотрансформацията, кумулирането, разпределението, метаболизма и екскрецията. Познаването на тези процеси е важно, за да се подбере подходящ биологичен маркер и подходяща биологична среда за оценка на експозицията.

Постъпване

Инхалаторната експозиция е основният път на постъпване на олово, хром и манган в работната среда. Металите могат да достигнат респираторния тракт под формата на пари, аерозоли, дим или прах. Този път е важен и при население в райони с висока запрашеност от замърсени почви в близост до металургични комбинати. Абсорбцията зависи от степента на окисление, размера на частиците и разтворимостта на конкретното съединение. По-едри частици с диаметър над 5 µm се отлагат предимно в горните дихателни пътища, изхвърлят се чрез мукоцилиарни механизми или се поглъщат, а с диаметър от 0.01–5 µm – в алвеоларния регион на белия дроб. Отложените оловни частици с диаметър под 1 µm се абсорбират до 70% от малките деца. За понеразтворимите съединения на Cr(VI) се предполага по-висок риск, респ. канцерогенен ефект върху респираторния тракт. Абсорбцията на манган в белите дробове е много ограничена [7,11,12,19].

Храната е основен път за постъпване на олово, хром и манган при населението. За повишена експозиция на олово допринасят най-много зърнените продукти, прахът и почвата [18]. Стомашно-чревната абсорбция при възрастни е 10–20%; а при децата – от 40 до 70%, като 1/3 от абсорбираното количество се задържа в организма. Това е съществена разлика в метаболизма и риска от токсично въздействие в сравнение с възрастните, които задържат само 1% [11,12,18,19].

Хром(VI) при орално постъпване се редуцира бързо от слюнката и стомашните сокове до слабо абсорбируема Cr(III) [20,21].

Манганът се абсорбира от храната в степен на окисление II и IV. В отличие от инхалаторната експозиция, гастроинтестиналната абсорбция е под строг хомеостатичен контрол и е около 3–5%. Абсорбцията на Mn зависи от възрастта; ретенцията при новородените е по-висока, отколкото при възрастни [22].

Абсорбцията на олово през кожата е 0–0.3% [11,12,7,18]. Хром(III) минава през кожната бариера много трудно от Cr(VI) [23]. Абсорбция на Mn след дермална експозиция на органични манганови съединения е уста-

новена в изследвания при животни; само много малки количества манган могат да преминат през кожата на човека [10].

Транспорт, разпределение и метаболизъм

Абсорбираните олово, хром и манган се транспортират в организма чрез кръвта. Оловото се намира главно в еритроцитите и само малка част (под 1%) остава в плазмата. В някои по-стари публикации е отбелязано, че в еритроцитите Pb е свързано с хемоглобина, но е доказано, че поради високия афинитет към дехидратазата на аминокиселината аламина (ALA-D), 80% от оловото са свързани с този протеин. Количеството на ALA-D в клетката, обаче, е ограничено, което ограничава и олово-свързващия капацитет. С нарастване на експозицията концентрацията на Pb в плазмата се повишава [12]. От кръвта абсорбираното олово се разпределя в органите, като достига най-високи концентрации в черния дроб и бъбреците. Оловото (в степен на окисление II) е подобно в много аспекти на калция и е в конкурентни отношения с него; двата елемента са взаимозаменяеми в костите и повече от 90% от общото олово се отлага в скелета [5,7,12,18]. Оловото преминава кръвно-мозъчната бариера. Отложеното в костната система на майката олово може да се мобилизира по време на бременност и да премине през плацентарната бариера [18,19]. Оловото се секретира в майчиното мляко [5,7,18,24]; отлага се и в зъбите и определянето му в отпаднали млечни зъби се използва за биомониторинг [11,12]. Неорганичното олово не претърпява метаболитна трансформация, усвояване в червата или детоксикация в черния дроб [12].

Хром(VI) има способността бързо да преминава през еритроцитните мембрани. Метаболизмът включва бърза клетъчна и извънклетъчна редукция до Cr(III) и преимуществено свързване с хемоглобина [5,7,15,25]. Тези комплекси са достатъчно стабилни и остават фиксирани в еритроцитите през останалото време от живота им [7,26]. Способността на еритроцитите да редуцират хром(VI) представлява важен механизъм на детоксикация. След като се абсорбира и се свърже в биологичните тъкани, хромът е под формата на Cr(III). Най-високи нива са намерени в бели дробове, черен дроб, бъбреци, далак и сърце дори 30 години след прекратяване на експозицията [7,11]. Хром(III) след попадане в организма се свързва със серумните протеини в кръвта, по-специално с трансферина; преминаване в клетъчните структури е много слабо изразено. Като GTF хромът преминава през плацентата и се секретира в кърмата. Нивата на Cr в тъканите намаляват с възрастта, с изключение на белите дробове, в които концентрацията се повишава с годините [7,14,21,27].

Манганът от кръвта се концентрира отначало в черния дроб, излишъкът може да бъде разпределен в други тъкани. При експонирани работници са определени по-

вишени нива на Mn в бели дробове, черен дроб и бъбреци [7,9]. Транспортът през кръвно-мозъчната бариера е важен механизъм за обяснение на повишеното постъпване в мозъка при високи експозиции. В лабораторни експерименти периодът на полуелиминиране на мангана за цялото тяло е 95 дни, а за главния мозък не е било възможно да бъде оценен дори след 278-мия ден, което показва изключително дълъг биологичен период [22]. Манганът прониква през плацентарната бариера [10], секретира се в млякото [28]. Черният дроб е основния орган за отлагане във всички възрасти. Ноктите и косата, особено тъмната (богата на меланин) кумулират манган [7,29]. Ограничени са данните, че манганът може да претърпи промени в окислителното си състояние в организма. Например, церулоплазминът води до окисление на Mn(II) до Mn(III) *in vitro* и, въпреки че процесът не е изследван *in vivo*, се предполага, че това е вероятният механизъм за окисление на мангана в кръвта [7,22].

Елиминиране

Оловото и хромът се елиминират от организма главно с урината и в по-малка степен със стомашно-чревния тракт, косата, ноктите и потта [11,12,18,30]. В условията на продължителна експозиция не всичкото постъпило олово, обаче, се елиминира и това може да доведе до натрупване на този елемент в тъканите, особено в костите [17]. Нивата на дневното постъпване с диетата на хром са показали корелация с общата екскреция на метала в урината и изпражненията.

Хомеостазата на мангана се постига главно чрез екскреция. Около 92–98% от елемента се отделят чрез жлъчката и само 0.1–1.3% чрез урината [7,9,10,22]. Има данни, че при орално постъпване манганът не се екскретира в урината [22].

Токсични ефекти

Токсичните ефекти при отравяне с олово се проявяват в нарушаване синтеза на хема, както и върху периферната и централната нервна система, бъбреците и стомашно-чревния тракт. Оловото въздейства върху репродукцията и имунната система [7,11,20]. Според Международната агенция за изследване на рака (IARC), оловото и неорганичните оловни съединения са вероятни канцерогени за човека (Група 2A) [31]. Ефекти върху централната нервна система се появяват при концентрации на олово в кръв (Pb-B), които са били считани за безопасни (100 µg/l) и т.нар. прагови нива постепенно се понижават [32]. Нови доказателства, че не съществува безопасно ниво на Pb-B при деца, налагат да се преразгледат досегашните клинични и екологични прагове [17,33,34].

Токсичността на хрома се приписва главно на водоразтворимите съединения на Cr(VI), които могат да се

абсорбират чрез белите дробове и гастроинтестиналният тракт, а в известна степен и през кожата [7,20,23,35]. Острата експозиция на Cr(VI) в работна среда се проявява с непосредствено дразнене на очите, носа, гърлото и дихателните пътища. При хронична експозиция се получават язви, кървене и ерозия на носната преграда [7,21]. Съединенията на Cr(VI) са в по-голяма степен потенциални алергени, но и тези на хром(III) могат да причинят екземи [11,21]. IARC класифицира съединенията на хром(VI) като канцерогенни за хората (Група 1) – причиняват рак на белия дроб и рак на носа и носните синуси [14].

Манганът представлява специфичен случай, защото е есенциален микроелемент, но при високи нива на постъпване причинява невротоксични ефекти. Централната нервна система е основната мишена на токсичните ефекти на Mn. Синдром, известен като „манганизъм“, е установен при работници, експонирани на концентрации около един милион пъти по-високи от нормалните нива на Mn във въздуха [10,22]. Минни работници, изложени на високи концентрации на манганов прах, развиват манганова лудост, *locura manganica* [22]. Невротоксичността на мангана може да се прояви и при продължителна експозиция на по-ниски нива. Установени са промени в невроповеденчески тестове, изследващи моторни и когнитивни функции при население от околностите на бивш завод за феросплави [22]. Изследвания на деца, експонирани на манган чрез питейната вода в Бангладеш и Канада, показват доза-отговор зависимост между концентрацията на Mn във водата и понижението на резултатите от тестове за интелектуалните способности [9,36]. Изисква също внимание въпросът за различния фармакокинетичен път на Mn при поглъщане и инхалация. При орално постъпване абсорбцията се регулира и ограничава чрез специални механизми, докато при инхалация е установено много по-бързо проникване в мозъка. Това се потвърждава от проучвания, проведени върху население и експонирани работници, според които сравнително слабо повишение на концентрацията на Mn във въздуха може да доведе до значителни нарушения в невроповеденческите функции [37]. Продължителната експозиция на манган, комбинирана с тютюнопушене, може да допринесе за развитието на хронична неспецифична белодробна болест [7,22]. Повишеното постъпване на манган понижава абсорбцията на желязото, провокирайки развитието на анемия [9]. Наличните научни данни не показват канцерогенност на неорганичния Mn за човека [10].

Биологичен контрол

Биомаркерите за оценка на степента на абсорбция на олово в човешкия организъм и пряко отразяващи експозицията са олово в кръв, урина, зъби и коса, както и екскреция на олово след прилагане на хелатиращ агент. Съдържанието на олово в кръвта е най-широко

използваният биомаркер за текущата оловна експозиция и се прилага за биологичен мониторинг по целия свят [7,11,12,38,39]. Pb-B се повишава още след първата инхалаторна експозиция и нараства постепенно до достигане на стабилно ниво след седмици до месеци. В случаи на аварийни ситуации, обаче, нивото на Pb-B може да се повиши в рамките на няколко часа. След прекратяване на експозицията се регистрира първоначален бърз спад, по-късно намалението е по-бавно [7,11,12,18]. Определянето на олово в кръвна плазма може да се използва като индикатор на „ефективната“ вътрешна доза. Концентрацията на олово може да бъде определена в кости чрез неинвазивен рентгенофлуоресцентен анализ (*in vivo* XRF). При дългогодишна експозиция в костната система може да се отложи до 1 g Pb, което да причини ендогенна експозиция и да увеличи с до 50% съдържанието на Pb-B [11,12,20]. Определянето на олово в урина е използвано ограничено за биологичен мониторинг при експозиция на неорганични оловни съединения, може да се прилага като биомаркер за оценка на наднормена експозиция на тетраалкилолово. Екскрецията на Pb след въвеждане на хелатиращи агенти е доста широко използвана като индекс за риска и за общото натоварване на организма с олово [12]. Концентрацията на олово в слюнка е <1% от съдържанието на Pb-B, което я прави неподходяща за биомониторинг [30]. Определянето на Pb в млечни зъби се прилага в епидемиологични изследвания като биомаркер, който отразява постъпването на Pb от формирането на зъба до неговото екстрахиране [7,11,12,41–45]. Анализите на изпражнения са полезни за оценка на оралното постъпване [7,11,12,17,18].

Професионалната експозиция на хром включва различни съединения на Cr(VI) и Cr(III), широко вариращи по токсичен и канцерогенен потенциал. Понастоящем се счита, че концентрацията на хром в еритроцити е най-добрият биомаркер за оценка на експозицията на Cr(VI) [26,46,47]. Повишените концентрации на Cr в кръв и урина също са надеждни индикатори за експозицията [48]. Нивата на Cr в урина и еритроцити са предложени от Световната здравна организация като биомаркери при експозиция на хром(VI) [11]. Съдържанието на Cr в лимфоцити е добър индикатор при висока експозиция на хром(VI), каквато се среща при галванотехничните дейности [49]. Нов подход за оценка на експозицията на Cr(VI) е развитието на генетични биомаркери – анализ на DNA-напречни протеинови връзки (DNA-protein crosslinks, DPC) в лимфоцити. Установена е добра корелационна връзка между DPC в лимфоцити и Cr-E при ниски и средни дози от 0.5–8.0 µg Cr/1 Eg. DPC в лимфоцити може да бъде полезен маркер за оценка на не много висока експозиция на Cr(VI) при някои професионални групи или при население в риск от постъпване на хром от замърсена околна среда [26,46].

Информативността на нивата на манган в биологични течности като мярка за повишена експозиция се

ограничава от фактори като сравнително бързият манганов клирънс, висока вариабилност на резултатите между отделните индивиди и много ниската екскреция с урината [8,22,50,51]. Описани в литературата изследвания, включващи използването на различни биомаркери за експозиция на манган, показват много противоречиви резултати. Някои автори считат, че нивата на Mn в кръв и урина могат да бъдат полезни за проследяване на груповата експозиция, но полицевите резултати не кореспондират с индивидуалната експозиция [50,52]. Други изследователи намират достоверни корелации на индивидуална база между нивата на Mn в кръв и урина, както и между концентрациите на елемента в тези биологични среди и индивидуалния индекс на експозиция [53]. Трети не установяват повишение на Mn в кръв над референтните граници при експонирани на различни нива на манган в работната среда и не намират корелация с интензитета и продължителността на експозицията [54,55]. При някои изследвания Mn в урина на професионално експонирани работници е със значимо по-високи нива в сравнение с неекспонирани лица, други не потвърждават наличие на такава разлика [8,22]. Не е установена достоверна корелация между екскрецията на Mn с фекалиите и професионалната експозиция на метала [22]. Наличието на разнопосочни резултати от прилаганите биомаркери за експозиция на манган и фактът, че Mn е естествен и необходим хранителен компонент, който присъства във всички човешки тъкани и течности, затрудняват интерпретацията по отношение наличието на предшестваща експозиция. Необходими са по-нататъшни изследвания за определяне на по-прецизни биомаркери за експозиция на Mn [8,50].

Косата (H) и ноктите (N) на здрави лица съдържат химичните елементи в добре дефиниран диапазон от концентрации и могат да бъдат разглеждани като възможни биомаркери за продължителна експозиция. Счита се, че съдържанието на елементи в твърдите кожни образувания може да се използва за оценка на състоянието на минералния метаболизъм в организма [56]. Анализите на коса и нокти имат редица предимства: пробовземането е неинвазивно, пробите лесно се съхраняват и транспортират до лабораторията, стабилни са при стайна температура, концентрациите на елементите в тези среди са сравнително високи, което улеснява аналитичното им определяне. Вероятността за външно замърсяване ограничава приложението на анализа на коса като биомаркер за експозиция, особено при работници, и затруднява интерпретирането на резултатите [29,57].

При повишена експозиция от околна и работна среда оловото се отлага в коса и нокти; тъмните коси кумулират повече олово [7]. Установена е корелация между Pb-B и Pb-H/Pb-N, а Pb-H и Pb-N също могат да се прилагат като биомаркери за оценка на експозицията [42,44,56–59].

Експозицията на хром води до повишение на концентрацията на метала в коса (Cr-H) на работниците. Опреде-

лянето на Cr-H може да се използва за оценка на експозицията, тъй като е установена корелация на Cr-H с концентрацията на Cr във въздуха на работното място [60].

Редица проучвания показват, че манганът може да се натрупва в ноктите и косата и че това е по-изразено при групите с високи експозиции отколкото при по-ниско експонирани. Установена е статистически значима корелация на манган в нокти с експозицията през 7–9-тия, 10–12-тия, и 7–12-тия месеци преди датата на изрязване на ноктите, но не и с тази през 1–6-тия месеци. Счита се, че ноктите от крака могат да бъдат подходящ биомаркер за натрупване на манган от 7 до 12 месеца по-рано и че нито концентрацията на манган в кръв, нито в урината са подходящи показатели на експозиция. Резултатите от анализите на нокти за съдържание на манган могат да бъдат приложими и при изследване на население, където Mn в ноктите може да отрази кумулативната експозиция от околната среда, за която се предполага, че е по-постоянна, отколкото в работната атмосфера [29,51]. Концентрациите на манган в коса и нокти не са подложени на резки колебания, дължащи се на диетата или други променливи и затова анализите на тези биологични среди отразяват хранителния статус за по-дълъг период [58]. Ограничение на анализа на коса като биомаркер за експозиция на Mn е свойството на този елемент да се отлага преимуществено в тъкани, богати на меланин; концентрацията на Mn варира съобразно пигментацията на косата, като тъмната коса е по-богата на манган от светлата и сивата [7,9,61].

Нива на олово, хром и манган в биологични среди при неекспонирани лица

В таблица 1 са показани типични вариации на нивата на олово, хром и манган в най-често използваните биологични среди за провеждане на биологичен контрол на експозицията.

Олово в кръв, нокти и зъби

Допустимото ниво на олово в кръв на българското население преди спирането на употребата на оловен бензин, определено въз основа на множество епидемиологични проучвания на представителни групи от замърсени райони в страната, е 150 µg/l [62]. Същата концентрация на Pb-B е определена за безопасна и в САЩ [63]. След 2002 г., поради преминаването към безоловен бензин и въвеждането на програми за намаляване на оловното замърсяване, средните стойности на Pb-B при неекспонирани лица започват да спадат под 100 µg/l (таблица 1). Доказано е, че в световен мащаб нивата на Pb-B при населението са се понижали значително (до 60%) след като употребата на оловни бензини е намалена или напълно отпаднала [64,65]. Средните концентрации на олово, определени в нокти/коси на лица без про-

Таблица 1. Нива на олово, хром и манган в биологични среди, прилагани най-често като биомаркери за експозиция

Показател	X _{ср} (n), SD, min-max	Литература
Pb-B, µg/l	134 ± 41	[68]
	202 ± 8	[69]
	78.7 ± 10.8	[70]
	18.6, n = 15	[71]
Pb-T, µg/g	2.0, n = 485, 0.3–9.7	[72]
	2.5, n = 2401, 0.6–35.6	[72]
	3.9, n = 118, 1.2–28.1	[72]
	4.0, n = 24, 2.4–5.9	[66]
	3.73 ± 4.98	[67]
	1.22 ± 1.23 ^a	[67]
Cr-E, µg/l Er	4.12 ± 3.08	[67]
	2.50 ± 1.53, n = 18	[49]
	3.64 ± 1.80 ^b	[46]
	2.86 ± 0.61 ^c	[46]
	3.21 ± 2.20	[73]
	0.42 ± 0.25, n = 25, 0.13–1.1	[74]
	1.54, 0.14–4.58	[75]
Cr-U, µg/l	0.57 ± 0.05, n = 18	[76]
	2.5 ± 1.2, n = 16, 0.6–7.2	[77]
	0.41 ± 0.37, n = 189	[78]
	0.59 ± 0.26	[79]
	0.55 ± 0.08	[80]
	0.99 ± 0.66, n = 18	[49]
	0.4, 0.24–1.8	[13]
Mn-U, µg/l	0.15 ± 1.25, n = 241	[81]
	0.49 ± 0.06, n = 18	[76]
	0.5 ± 1.1, n = 26, 0.1–2.3	[77]
	1–10	[61]
	0.7, 0.1–1.5	[82]
	0.54, 0.08–2.67	[83]
	0.96 ± 0.27 ^b	[84]
Pb-N/H, µg/g	1.03 ± 0.35 ^c	[84]
	1.4 ± 0.4, n = 14	[85]
	1.38 ± 1.14 ^d	[86]
	5.50–26.56 ^e	[87]
	3.73 ± 1.38 ^e	[88]
Cr-N/H, µg/g	2.62 ± 9.3 ^e	[82]
	1.7 ± 1.9 ^f , n = 40, 0.1–8.8	[57]
	1.16 ± 1.05 ^d	[86]
	1.1 ± 0.3 ^e	[89]
	4.55 ± 1.07 ^e	[88]
Mn-N/H, µg/g	1.3 ± 1.3 ^f , n = 42, 0.3–7.6	[57]
	0.8 ± 1.2 ^f , n = 18, 0.3–7.9	[77]
	0.90 ± 0.75 ^d	[86]
	0.53 ± 1.5 ^e	[89]
Mn-N/H, µg/g	1.85 ± 0.48 ^e	[88]
	0.8 ± 0.5 ^f , n = 49, 0.1–2.7	[57]

^a зъби, намерени при разкопки под 12-вековна църква; ^b мъже; ^c жени; ^d нокти от ръце; ^e коса; ^f нокти от крака.

фесионална експозиция, са от един порядък. Резултатите за съдържание на олово в зъби при изследване на ограничен брой случайно избрани проби от деца от големи индустриализирани градове в България варират в диапазона от 2.4–5.9 µg/g [66]). Близки до тези концентрации са определени при изследване на олово в млечни зъби на деца от 14 окръга в Норвегия – 3.73 ± 4.98 µg/g. Доказателство за повишаване на природния фон на олово след навлизане на индустриализацията са

определените стойности на олово в зъби от деца (1.22 ± 1.23 µg/g), намерени при археологически разкопки под пода на 12-вековна църква в окръг Бускруд, Норвегия, докато съдържанието на Pb-T в същия окръг при съвременни изследвания е 4.12 ± 3.08 µg/g [67].

Хром в урина, еритроцити и нокти

Установените нива на хром в урина, еритроцити и нокти при неекспонирани лица от България попадат в интервала на стойностите, съобщени от други автори [46,49,76,77]. Вариабилността на резултатите за хром в биологични среди при неекспонирани лица може да се обясни с известните от литературата разлики в зависимост от аналитичното определяне, местните геохимични условия, индивидуалния метаболизъм, с тенденцията в много страни при някои групи население към относителен недоимък на хром, с влияние на атмосферното замърсяване и др. [15,90]. Независимо от причините, възможността за такива колебания следва винаги да се има предвид и резултатите от експонирани работници да се сравняват с контролна група от селището (предприятието).

Манган в урина и нокти

Резултатите за съдържание на Mn-U при неекспонирани лица в България [84,85] са в съгласие с нивата, съобщени от други автори. Стойностите на Mn-N [57] са много близки до публикуваните нива на Mn в коса.

Аналитични методи за определяне на Pb, Cr и Mn в биологични материали

В литературата съществува значително многообразие от аналитични методи и процедури за определяне на токсични метали в биологични материали. Особено място сред аналитичните техники заемат модерните методи на атомната спектроскопия: преди всичко атомно-абсорбционната спектроскопия (AAS) в два от нейните варианти – електротермичната AAS (ETAAS), известна също като AAS с графитен атомизатор (GFAAS), и пламъковата AAS (FAAS) [82,91–94], следвани от маспектрометрията с индуктивносвързана плазма (ICPMS) [95] и атомноемисионната спектроскопия с индуктивносвързана плазма (ICP-OES) [95,96].

Основни методологични и метрологични съображения при определяне на следи от Pb, Cr и Mn в биологични проби

Източници на грешки/неопределеност при цялостния аналитичен процес могат да възникнат при различните етапи на измерването: от предлабораторните етапи на пробовземане, консервиране и съхранение на пробите, през етапите на пробоподготовка, и крайното ин-

струментално измерване. Поради изключително ниските концентрации на Pb, Cr и Mn в биологични течности (урина, серум/плазма ~ $\mu\text{g/l}$ (ppb) и в цяла кръв, съответно 30–100, ≤ 5 и ≤ 10 $\mu\text{g/l}$ (ppb) за Pb, Cr и Mn), ролята на външно замърсяване, частична загуба на анализа при евентуално разлагане на пробите, неконтролирани физикохимични преобразувания (адсорбция и др.), пречения от макрокомпоненти на пробата (хлориди, фосфати и др.) могат да играят важна роля. Природата, степента и контролът на тези потенциални източници на грешки са твърде специфични за отделните техники, анализи и матрици и са подробно описани в многобройни публикации и оригинални аналитични процедури [82,90,93,94,97].

Атомноабсорбционната спектроскопия в анализа на биологични проби

Атомноабсорбционната спектроскопия е един от най-ценните и подходящи аналитични методи с голяма област на приложение при анализа на биологични проби [82,90,94,97]. Методът е надежден и добре изучен за количествени измервания на голям брой химични елементи при ултраниски нива – до 10^{-9} – 10^{-12} g (до 60–70 и 30–40 анализа съответно при пламъковия и електротермичния вариант. Пламъковата атомноабсорбционна спектроскопия е устойчива и селективна, но е недостатъчно чувствителна за анализите Pb, Cr и Mn при анализи на биологични течности и твърди биологични тъкани при концентрации съответно 10 $\mu\text{g/l}$ и 0.1–10 $\mu\text{g/g}$. Използването на предварително концентриране, например екстракционно-пламъково атомноабсорбционно определяне на олово в кръв със системата амониев пиридиндитиокарбамат-метилизобутилкетон (APDC-MIBK) вече е почти неприложимо, особено при малки проби от деца. Методът ETAAS (GFAAS) предлага най-ниски инструментални граници на откриване в pg и ng диапазон (таблица 2) и е привлекателен с приложимостта си към нетретирани или просто разредени течни проби (5–50 μl), анализи на твърди (< 0.3–1 mg) или суспендирани микропроби (10–20 μl от 1.5% m/V суспензия), възможности за елиминиране/намаляване на преченията чрез ефективна химична модификация [98].

Химичната модификация ефективно се извършва чрез смесени, композитни и перманентни модификатори, които са многофункционални по своето действие: термично стабилизиране на летливи анализи и техни химични форми (видове); изоформиране на различни химични видове на анализа; стабилизиране или елиминиране на пречещи матрични компоненти; подобряване ефективността на модификатора чрез перманентни покрития (карбиди, нелетливи благородни метали и благородни метали върху карбидни покрития) и т.н. [99]. Методите с генериране на пари (VGAAS) заемат определена част в съвременните аналитични определения на ppb и < ppb нива на няколко микроелемента (As, Bi, Cd, Ge, Hg, Pb, Sb, Se, Sn, Te, Tl). Те са достъпни, утвърдени и по-евтини в сравнение с някои съвременни почувствителни подходи като VGAFS и ICPMS. Типични стойности за характеристична концентрация (C_0), характеристична маса (m_0) и инструментална граница на откриване (ILOD) при определяне на Pb чрез HGAAS са съответно 0.3–0.8 $\mu\text{g/l}$, ~ 50 pg и ~ 1 ng [95, 100]. Методите с генериране на плумбан или тетраетилолово имат редица ограничения и не са намерили приложения за биологичен мониторинг в сравнения с широко използваната ETAAS.

При подготовката на пробите за AAS анализ има няколко основни съображения: подходяща предварителна обработка на пробата, съответстваща на изискванията на прилаганата AAS техника; минимална пробоподготовка с цел контрол на външното замърсяване (особено за Cr и Mn в биологични течности), контрол на загуби поради висока летливост (Pb), адекватни празни проби; използване на стандартни разтвори за калибриране, съответстващи на подготвената проба по съдържание на киселини, разтворители, разредители, модификатори и др. макрокомпоненти и реактиви (т.нар. ‘matched calibration’); стриктен контрол на качеството на анализа във всички етапи на аналитичния процес.

Някои от по-важните ограничения и недостатъци на AAS техниките са: (1) AAS като правило е едноелементен метод. Едновременно определяне (до 4–6 елемента) е възможно при няколко инструмента, но при компромисни условия (напр. Cr и Mn, но не и по-летливото Pb). В това отношение AAS (даже при бърз последователен режим на работа) е практически непреодолимо

Таблица 2. Типични характеристични маси (m_0) и най-добри инструментални граници на откриване (ILOD) при определяне на Pb, Cr и Mn чрез ETAAS [94]

Анализ	m_0 (pg)	ILOD (pg)	Химичен модификатор	Кратък коментар
Pb	5.5–12	5	Pd + $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$, Pd, PO_4^{3-} , W, Zr	химична модификация за термично стабилизиране; хлоридно пречене; препоръчителна атомизация от платформа на Львов; възможност за замърсяване при ppb нива на олово в кръвен серум или плазма от частична хемоллиза на кръвта.
Cr	0.8–3.5	0.3–1	$\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$	външно замърсяване и проблеми с празната проба; възможни проблеми с деутериевия коректор при λ 357.9 nm
Mn	0.6–6.3	1	$\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$	външно замърсяване; възможност за замърсяване при ppb нива на манган в кръвен серум или плазма от частична хемоллиза на кръвта

конкурирана от методи с истински възможности за многоелементен анализ като ICP-OES и ICPMS; (2) AAS се характеризира с ограничен линеен обхват на калибриране, обикновено в рамките на 2–3 порядъка от концентрации, за разлика от ICP-OES и ICPMS съответно 10^5 – 10^6 и 10^5 – 10^8 ; (3) Привеждане на твърдите проби в разтвор като правило е неизбежно при пламъковите (FAAS) и HGAAS приложения [82,93,100].

Някои от възможните биомаркери, дадени като комбинация от елемент-проба-препоръчителен AAS метод могат да се обобщят по следния начин: Cr-S/P/B-ETAAS, Cr-U-ETAAS, Cr-H/N-ETAAS, Cr-Er-ETAAS, Mn-U-ETAAS, Mn-H/N-ETAAS, Pb-B-ETAAS, Pb-U-ETAAS, Pb-H/N-ETAAS, Pb-T-ETAAS [82,94,97].

Контрол и осигуряване на качеството при определяне на следи от елементи

Проследимостта на резултатите от анализите и оценката на неопределеността играят важна роля в съвременния анализ на следи от елементи. Най-важните метрологични съображения и методични подходи, използвани в разработването на методите, валидирането/верифицирането им и контрола на качеството на аналитичните определения са използване на подходящи празни проби и проследими сертифицирани референтни материали за калибриране, контрол на дрейфа на чувствителността и на нулевата линия, повторимост на измерванията, анализи на матрични сертифицирани референтни материали (CRM, MRM), анализ на проби с добавки (оценка на аналитичен добив, recovery), сравнение на резултатите с калибровъчна крива спрямо калибриране по метода на стандартната добавка, рутинно използване на различни видове контролни карти; редовно участие в междулабораторни сравнителни изпитания и изпитания за пригодност (PT) и т.н. [94,101].

Заклучение

Оценката на експозицията на наднормени нива от токсични метали и в частност на олово, хром и манган, дължаща се на професионален контакт, замърсена околна среда или на други източници е съществен елемент от количествената оценка на риска.

В България с Наредба № 13/2003 г. на Министерството на труда и социалната политика и Министерството на здравеопазването [102] са определени биологични гранични стойности на биомаркери за експозиция на олово (Pb в кръв) и на хром (Cr в урина и еритроцити) за предпазване от рискове на работници, експонирани на двата метала. За Mn няма утвърдени биологични маркери.

Оловото е най-широко проученият метал от гледна точка на промишлената токсикология, но хроничната експозиция от околната среда продължава да бъде проблем за общественото здраве. Въпреки че много от източниците на експозиция са намалени или премахнати,

потенциално значими източници, включително замърсени почви, прах и храни, остават. Оловото има широк спектър на токсичност при деца през много обширен диапазон от експозиции, до най-ниските концентрации на олово в кръвта. Напредъкът в развитието на аналитичните методи е допринесъл за разбиране на неблагоприятните последици за здравето при ниски нива на експозиция, а по-нататъшното им развитие и подобрене е нужно, за да се определят и прилагат нови, пониски клинични и екологични прагове. Препоръчителният биологичен маркер за оценка на експозицията е определяне на олово в кръв. Оловото кумулира в костната тъкан (вкл. зъбите) като периодът му на полуелиминиране е 20 години. Определянето на концентрацията на Pb в екстрахиран млякни зъби на 6–7 годишни деца предоставя информация за нивото на постъпване на елемента в организма на децата още в най-ранните етапи от развитието им, когато те са най-лесно уязвими.

Оценката на професионалната експозиция на хром зависи от вида на съединението и степента на окисление на включения в него хром. На работните места се срещат сплави и съединения най-често на Cr(VI) и Cr(III). Те се различават значително по своята токсичност, включително канцерогенност. Хром(VI) след постъпване по инхалаторен път или чрез кожен контакт преминава през клетъчните мембрани и навлиза в еритроцитите, редуцира се до Cr(III) и остава трайно свързан в тях без да може да се елиминира. Поради това еритроцитите представляват достъпни критични клетки за количествено определяне на хром след професионална експозиция на Cr(VI). Измерванията на хром в плазма и цяла кръв са полезни за разграничаване на експозицията на съединения на хром(VI) от хром(III). Съдържанието на Cr в урина отразява интегралната абсорбция на хром от всички източници – професионална експозиция, храна, вода, тютюнопушене и др.

Манганът е есенциален микроелемент, но в по-високи концентрации действа токсично. Необходимост от биологичен контрол съществува преди всичко при експонирани работници, но също така и при деца, подложени на въздействие на повишени нива на Mn от околната среда. До този момент няма утвърден биомаркер за експозиция на Mn. Резултатите от определянето на Mn в кръв и урина могат да се използват само на групова база. Редица проучвания показват, че Mn се отлага в ноктите и косата и че натрупването в тези матрици е по-голямо при групите с по-висока експозиция. Биомаркери за кумулативна експозиция на Mn могат да имат съществено приложение в изследванията на неблагоприятните здравни ефекти от въздействие на Mn.

Съвременните подходи за подбор на най-подходящи среди за биологичен контрол (особено при деца) са насочени към материали, които се получават с неинвазивни процедури. От гледна точка на хигиената на труда и за оценка на риска от замърсена околна среда е много ценна възможността да се проследи ретроспективно и

проспективно нивото на експозиция на токсично действащи метали посредством определянето им в коса и нокти. Тези нива представляват осреднена стойност на експозицията за по-дълъг период. Проблем при определянето на Pb, Cr и Mn в коса е външното замърсяване, особено в работна среда, както и фактът, че по-тъмните коси (по-богати на меланин) натрупват повече Mn и Pb. Анализът на Pb, Cr и Mn в нокти може да се използва за провеждане на продължителен (лонгитудинален) биологичен контрол на експозицията при работници и население; външното замърсяване се отстранява ефективно и се избягва несигурността на резултатите при анализи на коса.

Няколко основни аналитични метода с висока чувствителност и селективност и благоприятни технически и икономически характеристики намират широко приложение в областта на изследванията на ниски съдържания $\mu\text{g/l}$ (ppb) на химични елементи в биологични среди. Тези методи по-скоро се допълват, отколкото са конкурентни помежду си: AAS (предимно ETAAS и FAAS), ICPMS и ICP-OES. Изборът на подходящ инструментален метод и конкретна аналитична процедура се определя от различни съображения от метрологичен, технически, методологичен и икономически характер.

Литература

1. Б. Никифоров, Хигиена и здравеопазване 35 (1992) 33.
2. П. Стайкова, В. Найденова, И. Велчева, А. Цеков (ред.), Юбилейна научна конференция по екология (сб. доклади), ноември 2008, Пловдив, Университетско издателство „Паисий Хилендарски“, Пловдив, 2009, ISBN 978-954-423-507-9.
3. Министерство на здравеопазването на Република България, Състояние на здравето на гражданите през 2011 г. и изпълнение на националната здравна стратегия (годишен доклад), София, 2012.
4. J. Angerer, U. Ewers, M. Wilhelm, *Int. J. Hyg. Environ. Health* 210 (2007) 201.
5. Т. Попов, З. Запрянов, К. Бенчев, Г. Георгиев, Атлас по токсикокинетика, Медицина и физкултура, София, 1984.
6. M. Costa, A. Zhitkovich, M. Gargas, D. Paustenbach, B. Finley, J. Kuykendall, R. Billings, T. J. Carlson, K. Wetterhahn, J. Xu, S. Patierno, M. Bogdanffy, *Mutat. Res.* 369 (1996) 13.
7. Z. Zaprianov, in D. L. Tsalev, Z. K. Zaprianov, *Atomic Absorption Spectrometry in Occupational and Environmental Health Practice*, Vol. I, CRC Press, Boca Raton, FL, 1983, Ch. 2, p. 113, 137, 153.
8. A. B. Santamaria, *Indian J. Med. Res.* 128 (2008) 484.
9. J. A. Menezes-Filho, M. Bouchard, P. N. Sarcinelli, J. C. Moreira, *Rev. Panam. Salud Publica* 26 (2009) 541.
10. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, *Toxicological Profile for Manganese*, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, GA, 2012.
11. K.-H. Schaller, in *Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace*, Vol. 1, Ch. 3, WHO, Geneva, 1996, p. 52.
12. S. Skerfving, I. A. Bergdahl, in G. Nordberg, B. Fowler, M. Nordberg, L. Friberg (Eds.), *Handbook on the Toxicology of Metals*, 3rd Edn, Ch. 31, Academic Press, New York, 2007, p. 599.
13. Threshold Limits Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, OH, 2004.
14. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, in *Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts*, Vol. 100 C, A Review of Human Carcinogens, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2012, p. 147, ISBN 9789283213208.
15. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, *Toxicological Profile for Chromium*, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, GA, 2012.
16. F. F. Hennig, H. J. Raithel, K. H. Schaller, J. R. Dohler, *J. Trace Elem. Electrol. Health Dis.* 6 (1992) 239.
17. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, *Toxicological Profile for Lead*, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, GA, 2007.
18. European Food Safety Authority, *EFSA J.* 8(4), (2010) 1570.
19. Children's Health and the Environment, WHO, Geneva, 2008, <http://www.who.int/ceh/capacity/Lead.pdf>.
20. M. Robson, *Ecotoxicol. Environ. Safety* 56 (2003) 104.
21. S. Langård, M. Costa, in G. Nordberg, B. Fowler, M. Nordberg, L. Friberg (Eds.), *Handbook on the Toxicology of Metals*, 3rd Edn, Ch. 24, Academic Press, New York, 2007, p. 487.
22. M. Saric, R. Lucchini, in G. Nordberg, B. Fowler, M. Nordberg, L. Friberg (Eds.), *Handbook on the Toxicology of Metals*, 3rd Edn, Ch. 32, Academic Press, New York, 2007, p. 645.
23. V. Van Lierde, C. C. Chéry, N. Roche, S. Monstrey, L. Moens, F. Vanhaecke, *Anal. Bioanal. Chem.* 384 (2006) 378.
24. З. Запрянов, във В. Митева (ред.), *Хигиена на детската и юношеската възраст, Медицина и физкултура*, София, 1989, стр. 119.
25. V. Foà, L. Alessio, in J. M. Stellman (Ed.), *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety*, Ch. 27, 4th Edn., International Labour Office, Geneva, 1998, <http://ilocs.org/documents/chpt27e.htm>.
26. M. Costa, A. Zhitkovich, P. Toniolo, E. Taioli, T. Popov, A. Lukanova, *Environ. Health Perspect.* 104, Suppl. 5 (1996) 917.
27. WHO, *Environmental Health Criteria 61, Chromium*, World Health Organization, Geneva, 1988.
28. K. L. Björklund, M. Vahter, B. Palm, M. Grandér, S. Lignell, M. Berglund, *Environ. Health* 11 (2012) 16.
29. J. Cavallari, *The Center for Construction Research and Training Technical Report*, CPWR, July 2010.
30. D. S. Q. Koh, G. C. H. Koh, *Occup. Environ. Med.* 64 (2007) 202.
31. *Inorganic and Organic Lead Compounds*, IARC Monographs 87, Lyon, France, 2006.
32. WHO, *Childhood Lead Poisoning*, World Health Organization, Geneva, 2010, ISBN 9789241500333.
33. G. Nordberg, B. Fowler, M. Nordberg, L. Friberg (Eds.), *Handbook on the Toxicology of Metals*, 3rd Edn., European Environment Agency, Copenhagen, Academic Press, New York, 2007.
34. P. J. Parsons, K. G. McIntosh, *Powder Diffraction* 25 (2010) 175, doi:10.1154/1.3402340.
35. B. Baranowska-Dutkiewicz, *Arch. Toxicol.* 47 (1981) 47.
36. M. Bouchard, F. Laforest, L. Vandelay, D. Bellinger, D. Mergler, *Environ. Health Perspect.* 115 (2007) 122.
37. B. Weiss, in *SAB/EPA Workshop on the Benefits of Reductions in Exposure to Hazardous Air*, EPA Science Advisory Environmental Board, F-4, Washington D.C., 2002.
38. P. J. Parsons, J. J. Chisolm, H. T. Delves, E. W. Gunter, N. V. Stanton, R. M. Griffin, W. Slavin, R. D. Vocke, *Analytical Procedures for the Determination of Lead in Blood and Urine*, Approved Guideline, Document C40-A, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA, 2001, ISBN 1-56238-437-6.
39. A. B. Fischer, R. Georgieva, V. Nikolova, J. Halkova, A. Bainova, V. Hristeva, D. Penkov, D. Alandjiiski, *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 206 (2003) 25.
40. K. Chandramouli, C. D. Steer, M. Ellis, A. M. Emond, *Archives of Disease in Childhood* 94 (2009) 844.
41. U. Ewers, A. Brockhaus, G. Winneke, I. Freier, E. Jermann, U. Krämer, *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 50 (1982) 139.
42. A. K. Shrivastava, S. G. Tandon, *Int. J. Environ. Anal. Chem.* 17 (1984) 293.
43. N. Purchase, E. Fergusson, *Sci. Total Environ.* 52 (1986) 239.
44. M. Bergomi, P. Borella, G. Fantuzzi, *Annali di igiene: medicina preventiva e di comunita* 1 (1989) 1185.
45. J. G. Farmer, A. B. MacKenzie, G. H. Moody, *Environ. Geochem. Health* 28 (2006) 421.
46. A. Zhitkovich, A. Lukanova, T. Popov, E. Taioli, H. Cohen, M. Costa, P. Toniolo, *Biomarkers* 1 (1996) 86.

47. M. Goldoni, A. Caglieri, G. De Palma, O. Acampa, P. Gergelova, M. Corradi, P. Apostoli, A. Mutti, *J. Environ. Monit.* 12 (2010) 442.
48. D. G. Barceloux, *Clin. Toxicol.* 37 (1999) 173.
49. A. Lukanova, P. Toniolo, A. Zhitkovich, V. Nikolova, T. Panev, T. Popov, E. Taioli, M. Costa, *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 69 (1996) 39.
50. P. Apostoli, R. Lucchini, L. Alessio, *Am. J. Ind. Med.* 37 (2000) 283.
51. W. Laohaudomchok, X. Lin, R. F. Herrick, S. C. Fang, J. M. Cavalari, D. C. Christiansi, M. G. Weisskopf, *J. Occup. Environ. Med.* 53 (2011) 506.
52. J. Järvisalo, M. Olkinuora, M. Kiilunen, H. Kivistö, P. Ristola, A. Tossavainen, A. Aitio, *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 63 (1992) 495.
53. R. Lucchini, L. Selis, D. Folli, P. Apostoli, A. Mutti, O. Vanoni, A. Iregren, L. Alessio, *Scand. J. Work Environ. Health* 21 (1995) 143.
54. Ц. Водиченска, *Хигиена и здравеопазване* 35 (1992) 39.
55. В. Петкова, Й. Хаджиева, М. Матакиева, *Хигиена и здравеопазване* 35 (1992) 32.
56. З. Запрянов, Д. Цалев, Р. Георгиева, Ф. Калоянова, В. Николова, *Проблеми на хигиената* 14 (1989) 75.
57. D. L. Tsalev, E. I. Tserovski, A. I. Raitcheva, A. I. Barzev, R. B. Georgieva, Z. K. Zaprianov, *Spectrosc. Lett.* 26 (1993) 331.
58. J. T. Ayodele, A. S. Bayero, *Afr. J. Environ. Sci. Technol.* 3 (2009) 164.
59. T. Noguchi, T. Itai, M. Kawaguchi, S. Takahashi, S. Tanabe, in M. Kawaguchi, K. Misaki, H. Sato, T. Yokokawa, T. Itai, T. M. Nguyen, J. Ono, S. Tanabe (Eds.), *Interdisciplinary Studies on Environmental Chemistry – Environmental Pollution and Ecotoxicology*, Terra Scientific Publishing Company, Tokyo, 2012, p. 73.
60. J. Randall, R. Gibson, *Br. J. Ind. Med.* 46 (1989) 171.
61. F. Baruthio, O. Guillard, J. Arnaud, F. Pierre, R. Zawislak, *Clin. Chem.* 34 (1988) 227.
62. З. Запрянов, Р. Георгиева, В. Пенева, В. Мирчева, И. Петров, *Изследване и сравнителна оценка на степента на постъпване на метали при население от замърсен район в страната – Пловдивска област – КЦМ „Д. Благоев“*, Отчет по Програма на Министерство на народното здраве и социалните грижи, София, 1990.
63. P. Grandjean, T. Lyngbye, O. N. Hansen, *Environ. Health Perspect.* 94 (1991) 111.
64. G. Dura, T. Pándics, P. Rudnai, in L. I. Simeonov, M. Kochubovskii, B. Simeonova (Eds.), *Environmental Heavy Metal Pollution and Effects on Child Mental Development – Risk Assessment and Prevention Strategies*, Springer, Dordrecht, 2011, p. 123, ISBN:978-94-007-0252-3
65. N. Fréry, A. Saoudi, R. Garnier, A. Zeghnoun, G. Falq, M. L. Bidondo, A. Maotre, D. Olichon, V. Cirimele, A. Leblanc, G. Salines, in *Conference on Human Biomonitoring – Linking Environment to Health*, 22–25 October 2012, Larnaca, Cyprus, Book of Abstracts, Poster P6, p. 74.
66. Р. Георгиева, З. Запрянов, *Хигиена и здравеопазване* 31 (1988) 86.
67. G. Fosse, G. Wesenberg, *Int. J. Environ. Studies* 16 (1981) 163.
68. Й. Хаджиева, *Дисертация за научна степен „Доктор на медицинските науки“*, НИХПЗ, Медицинска академия, София, 1991.
69. A. Vaglenov, A. Creus, S. Laltchev, V. Petkova, S. Pavlova, R. Marcos, *Environ. Health Perspect.* 109 (2001) 295.
70. К. Икономова, С. Павлова, В. Петкова, *Проблеми на хигиената* 14 (2), (2003) 34.
71. M. Kiilunen, S. Porras, S. Vainiotalo, in *Conference on Human Biomonitoring – Linking Environment to Health*, 22–25 October 2012, Larnaca, Cyprus, Book of Abstracts, Poster P5, p. 73.
72. A. Brockhaus, W. Collet, R. Dolgner, R. Engelke, U. Ewers, I. Freier, E. Jermann, S. Krämer, U. Krämer, N. Manojlovic, M. Turfeld, G. Winneke, *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 60 (1988) 211.
73. J. Zhang, G. R. Li, L. Z. Liu, N. Zhang, T. C. Wang, L. Yan, G. Jia, X. Wang, *Chinese J. Preventive Medicine* 40 (2006) 390.
74. M. J. Chappel, D. Fillos, *Chromium in Blood Evaluation*, Project # 10782-001, ChemRisk LLP, Canada, 2010.
75. X.-H. Zhang, X. Zhang, X.-C. Wang, L.-F. Jin, Z.-P. Yang, C.-X. Jiang, Q. Chen, X.-B. Ren, J.-Z. Cao, Q. Wang, Y.-M. Zhu, *Public Health* 11 (2011) 224.
76. A. Vaglenov, M. Nosko, R. Georgieva, E. Carbonell, A. Creus, R. Marcos, *Mutation Research* 446 (1999) 23.
77. Р. Георгиева, З. Запрянов, *Проблеми на хигиената* 17 (1992) 152.
78. H. Nomiya, M. Yotoryama, K. Nomiya, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 41 (1980) 98.
79. C. Minoia, G. P. Biscaldi, R. Terzi, M. Colli, G. Marcaletti, G. Tempini, *G. Ital. Med. Lav.* 6 (1984) 169.
80. M. Gao, L. S. Levy, S. P. Faux, T.-C. Aw, R. A. Braithwaite, S. S. Brown, *Occup. Environ. Med.* 51 (1994) 663.
81. J. Cocker, N. Warren, J. P. Wheeler, M. J. Garrod, *Ann. Occup. Hyg.* 50 (2006) 517.
82. D. L. Tsalev, *Atomic Absorption Spectrometry in Occupational and Environmental Health Practice*, Vol. III: *Progress in Analytical Methodology*, CRC Press, Boca Raton, FL, 1995, ISBN 0-8493-4999-0.
83. S. X. Ming, L. Y. Wei, W. Z. Quan, L. H. Bing, L. Yun, D. D. Long, *Biomed. Environ. Sci.* 24 (2011) 222.
84. К. Л. Мутафчиев, *Манганът в медицината и аналитичната химия*, Изд. център „Медицински университет Плевен“, 2006.
85. З. Запрянов, Д. Цалев, Р. Георгиева, В. Пенева, Ф. Калоянова, *Хигиена и здравеопазване* 32 (1988) 36.
86. I. Rodushkin, M. D. Axelsson, *Sci. Total Environ.* 262 (2000) 21.
87. P. Bermejo-Barrera, P. Moreda-Pineiro, J. Moreda-Pineiro, A. Bermejo-Barrera, *J. Anal. At. Spectrom.* 12 (1997) 301.
88. D. Bolshoy, *Actual Problems of Transport Medicine* 4 (2009) 75.
89. O. Senofonte, N. Violante, S. D'Ilio, S. Caimi, A. Peri, S. Caroli, *Microchem. J.* 69 (2001) 231.
90. D. L. Tsalev, Z. K. Zaprianov, *Atomic Absorption Spectrometry in Occupational and Environmental Health Practice*, Vol. I: *Analytical Aspects and Health Significance*, CRC Press, Boca Raton, FL, 1983, ISBN 0-8493-5604-2.
91. И. П. Хавезов, Д. Л. Цалев, *Атомноабсорбционен анализ*, Наука и изкуство, София, 1980.
92. И. П. Хавезов, Д. Л. Цалев, *Безпламъкови методи в атомноабсорбционния анализ*, Унив. изд. „Св. Кл. Охридски“, София, 1991.
93. B. Welz, M. Sperling, *Atomic Absorption Spectrometry*, 3rd Edn., Wiley, Weinheim, 1998, ISBN 3-527-28571-7.
94. D. L. Tsalev, in L. Simeonov, M. Kochubovskii, B. Simeonova (Eds.), *Environmental Heavy Metal Pollution and Effects on Child Mental Development, Risk Assessment and Prevention Strategies*, Springer, Dordrecht, 2011, p. 171, ISBN: 978-94-007-0252-3.
95. Р. Б. Георгиева (съставител), *Основи на химичния анализ*, Гл. 4, Водолей, София, 2009, ISBN 978-954-9415-43-5.
96. Д. Л. Цалев, в Д. Д. Чаръкчиев (ред.), *Лабораторна диагностика на професионалните болести (и екопатология)*, Второ изд., „Българска издателска къща“ ЕООД, София, 2006, стр. 32, ISBN-10: 954-91829-2-4, ISBN-13: 978-954-91829-2-7.
97. D. L. Tsalev, *Atomic Absorption Spectrometry in Occupational and Environmental Health Practice*, Vol. II: *Determination of Individual Elements*, CRC Press, Boca Raton, FL, 1984, ISBN: 9780849349997, ISBN 10: 0849349990.
98. D. L. Tsalev, V. I. Slaveykova, P. B. Mandjukov, *Spectrochim. Acta Rev.* 13 (1990) 225.
99. D. L. Tsalev, V. I. Slaveykova, L. Lampugnani, A. D'Ulivo, R. Georgieva, *Spectrochim. Acta-Part B* 55 (2000) 473.
100. Dedina, D. L. Tsalev, *Hydride Generation Atomic Absorption Spectrometry*, Wiley, Chichester, 1995.
101. Д. Цалев, В. Симеонов, в Хр. Радев (ред.), *Метрология и измервателна техника*, том 3, гл. 11, Софтрейд, София, 2012, стр. 93, ISBN 978-954-334-094-1.
102. Наредба № 13/2003 г. за защита на работещите от рискове, свързани с експозиция на химични агенти при работа, Министерство на труда и социалната политика и Министерство на здравеопазването, ДВ бр. 8/30 януари 2004 г.

Lead, chromium and manganese – toxicological profile, biological control, and analytical determination

R. B. Georgieva ^{1*}, D. L. Tsalev ²

¹ *National Centre of Public Health and Analyses, 15 Acad. I. E. Geshov Blvd., 1431 Sofia, Bulgaria*

E-mail: r.georgieva@ncpha.government.bg

² *Faculty of Chemistry and Pharmacy, St. K. Ohridski University of Sofia, 1 J. Bourcher Blvd., 1164 Sofia, Bulgaria*

Fax: +359-2-9612438, e-mail: tsalev@chem.uni-sofia.bg

Abstract

Lead and manganese are among common environmental pollutants, while chromium is considered mainly with a view to occupational exposure in Bulgaria. Determinations of lead in blood and Pb in deciduous teeth for children are recommended biomarkers for lead. Chromium in urine and packed blood cells are applied as biomarkers for chromium exposure. Concentrations of Pb, Cr

and Mn in toenails are useful for longitudinal biological control of occupationally exposed workers and general population at risk. Several analytical methods (AAS, ICPMS и ICP-OES) are considered and among them the electrothermal atomic absorption spectrometry is favoured in routine practice applications.

Keywords: Lead; Chromium; Manganese; Toxicokinetics; Biomonitoring; Analytical methodology.