

*B.E. Haley/Medical Veritas 2 (2005) 535–542 535*  
Mercury toxicity: Genetic susceptibility and synergistic effects  
Boyd E. Haley, PhD

## Elavhõbeda toksilisus: geneetiline tundlikkus ja sünergistlikud toimed

Boyd E. Haley, Ph.D.

Kentucky Ülikooli keemiaosakonna professor ja juhataja

*Medical Veritas 2 (2005) 535–542*

### **Kokkuvõte**

Elavhõbeda toksilisus ja intoksikatsioon (mürgistus) on reaalsus, millele igal ameeriklasel tuleb näkku vaadata. Nii Riikliku Keskkonnakaitseagentuuri kui ka Riikliku Teaduste Akadeemia andmetel on 8–10%-l Ameerika naistest organismis selline elavhõbeda sisaldus, mis võib nende sünnitatud lapsel põhjustada neuroloogilisi häireid. Igal kuuendal lapsel USA-s on Haiguste Kontrolli ja Vältimise Keskuse andmetel neuroloogilised arenguhäired. Kuid jätkuvalt lastakse patsientidel hambaravi ning ravimite kaudu elavhõbedaga kokku puutuda. Selles artiklis käsitletakse elavhõbedaga kokkupuutumise allikaid, mida saab kergesti vältida. Samuti rõhutatakse vajadust hinnata geneetilist tundlikkust ja kokkupuudet teiste materjalidega, mis sünergistlikult suurendavad elavhõbeda ja etüülelavhõbeda toksilisust, ja mis oma olemasolu tõttu takistavad elavhõbedaga kokkupuutumise “ohutu taseme” tegelikku määramist. Elavhõbeda allikateks on meie arvates hambaploomid ja ravimid, peamiselt vaktsiinid, mida tänapäeva maailmas loetakse mitte ainult tarbetuteks allikateks, vaid ka allikateks, mida üha enam peetakse märkimisväärselt kahjulikeks paljude inimeste tervisele.

*Võtmesõnad:* elavhõbeda toksilisus, etüülelavhõbeda toksilisus, amalgaamid, antibiootikumid ja neurotoksilisus, hormoonid ja neurotoksilisus.

---

### **1. Sissejuhatus**

Elavhõbeda toksilisus ja intoksikatsioon (mürgistus) on reaalsus, millele igal ameeriklasel tuleb näkku vaadata. Selles artiklis käsitletakse elavhõbedamürgistust ja paljusid tavaliselt ilmseid tegureid, mis suurendavad tundlikkust elavhõbeda toksilisuse suhtes. Käsitletavateks elavhõbeda allikateks on hambaravi ja ravimid, peamiselt vaktsiinid, mida tänapäeva maailmas loetakse mitte ainult tarbetuteks allikateks, vaid ka allikateks, mida üha enam peetakse paljude inimeste tervisele märkimisväärselt kahjulikeks.

## 2. Hambaplommidest pärit elavhõbe

Alustagem siis arutelu elavhõbedaga kokkupuutumisest amalgaamplommide kaudu. Joonisel 1 on lõik filmist, milles näidatakse elavhõbedaurude eraldumist 50 aastat vanast amalgaamplommist; see vabastab siiani elavhõbedat kohvitassi temperatuuril. Selle joonise eesmärgiks on anda visuaalne tõend selle kohta, et elavhõbe tõepoolest vabaneb amalgaamplommidest. Maailma Tervishoiuorganisatsiooni artiklis elavhõbeda kohta on öeldud, et 80% sissehingatud elavhõbedaurudest peetub inimese organismis. Just sellepärast ongi leitud, et amalgaamplommid on elavhõbeda inimese organismis kuhjumise peamised allikad. Elavhõbeda amalgaamplommidest eraldumise visualiseerimine näitab veenvalt, et eestkõnelejad Ameerika Hambaarstide Assotsiatsioonist (ADA) valetavad, kinnitades, et kokkupuutumine amalgaamplommides oleva elavhõbedaga ei ole ohtlik.

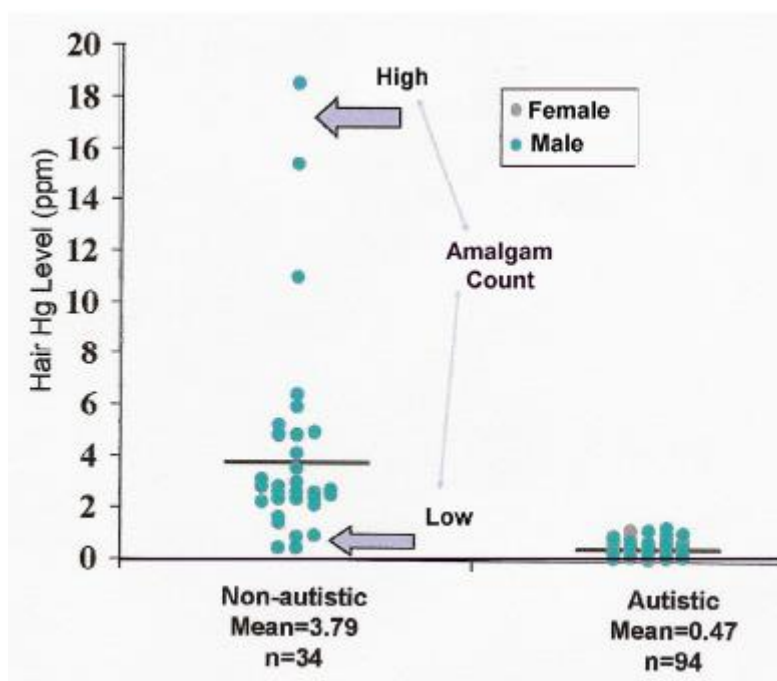


**Joonis 1.** Elavhõbeda amalgaamplommist eraldumise visualiseerimine. Hambaplomm on 50 aastat vana. Hammas tõmmati välja 15 aastat tagasi. (Tiitrid: [www.uninformedcosent.com](http://www.uninformedcosent.com)).

Joonisel 2 toodud andmed näitavad, et normaalsetel lastel korreleerub sündimise ajal elavhõbeda sisaldus juustes ema amalgaamplommide arvuga, kuid autistlikel lastel on, terava kontrastina, elavhõbeda sisaldus juustes sündimise ajal äärmiselt madal, sõltumata sellest, kui palju

amalgaamplomme nende emal on. Need andmed kinnitavad kindlalt, et autistlikud lapsed kujutavad endast sellist osa populatsioonist, kellel elavhõbeda väljutamine rakkudest on puudulik.

**Joonis 2.** Elavhõbeda sisaldus juustes sündimise ajal autistlikel ja kontrollgrupi väikelastel (A. Holmes, M. Blaxill, B. Haley, Int. J. Toxicology, 2003, 22, 1–9).



Organismi sattudes püsib elavhõbedaaaur veres väga lühikest aega. Elavhõbedaaaur ( $Hg^0$ ) on oma olemuselt hüdrofoobne ja tungib kiiresti läbi rakumembraani rakkudesse, kus teatud ensüümid, nagu katalüaas, muudavad selle kiiresti  $Hg^{2+}$ -ks, elavhõbeda reaktiivseks ja toksiliseks vormiks, mida nimetatakse anorgaaniliseks elavhõbedaks. Organism ei ole praktiliselt võimeline  $Hg^0$  või  $Hg^{2+}$  nende esialgsel kujul väljutama. Organismist väljutamiseks peab  $Hg^{2+}$  esiteks sisenema rakkudesse, kus ta moodustab kompleksi glutatiooniga. See ongi peamiselt elavhõbeda-glutatiooni kompleks, mida rakud verre eritavad ja mis sapi kaudu organismist välja transporditakse. Seega määratakse pärast elavhõbedaga kokkupuutumist veres, uriinis, väljaheites ja juustes eeskätt elavhõbeda-glutatiooni kompleksi sisalduse suurenemist. See ei ole esialgne  $Hg^0$ , sest see jaotub organismis hüdrofoobsemates rakkudes.

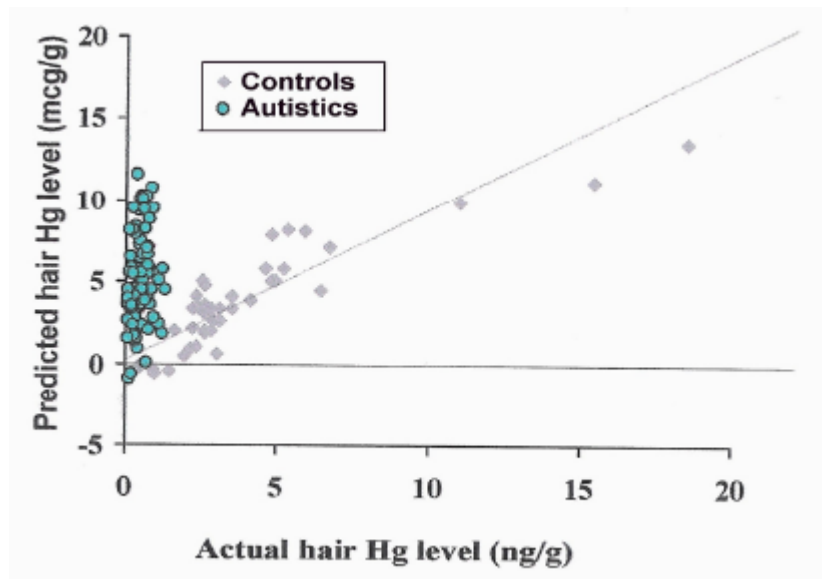
Seega näitab elavhõbeda puudumine autistlike vastsündinute juustes kindlalt, et nad ei suuda efektiivselt elavhõbedat organismist väljutada, tõenäoliselt sellepärast, et nende organism ei ole võimeline siduma  $\text{Hg}^{2+}$  glutatiooniga. Dr. Jill James (Arkansase Ülikool) on oma uurimistöös osaliselt seda fenomeni selgitanud, näidates, et autistidel on elavhõbedat kelaativa aine glutatiooni sisaldus rakkudes küllalt madal ja seda kasutatakse organismi poolt normaalses eliminatsiooniprotsessis [1].

Joonisel 3 on näidatud, et kui võrrelda elavhõbedaga kokkupuutumist toiduks kasutatavate kalade, vaktsiinide ja amalgaamplommide kaudu elavhõbeda prognoositava sisaldusega juustes sündimise ajal, siis normaalsetel lastel on sündimise ajal juustes prognoositud elavhõbeda sisaldus, kuid autistlikel lastel ei ole näha olulist suurenemist. Võttes arvesse, et vastsündinute emadel oli 8–15 amalgaamplommi, oli elavhõbeda sisalduse vahekord juustes normaalsetel lastel ja autistidel 12 : 1. Tekib väike kahtlus, et selles kohordis ei väljuta autistid biokeemiliselt elavhõbedat samasugusel viisil kui normaalsed lapsed.

**Joonis 3.** Tegelik ja prognoositud elavhõbeda sisaldus vastsündinute juustes (A. Holmes, M.

Blaxill, B. Haley, Int. J. Toxicology, 2003, 22, 1–9).

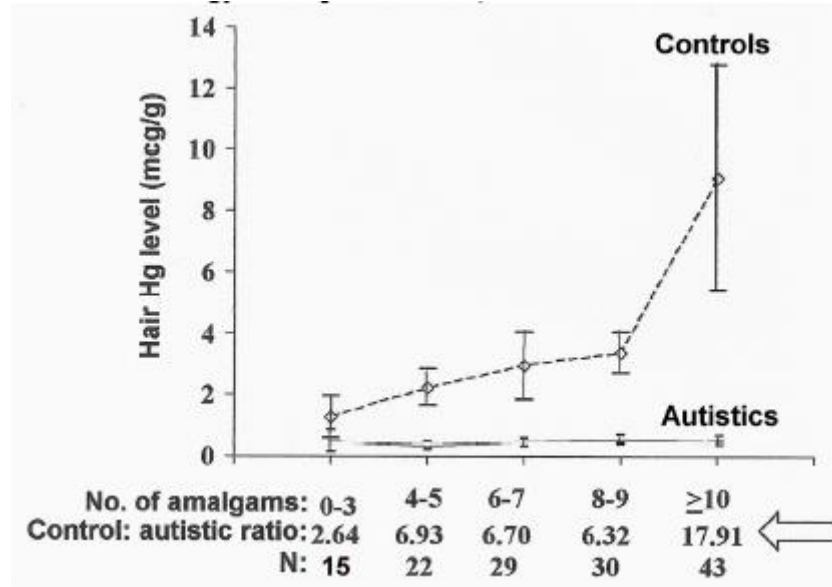
**Kõrge Hg sisaldus = (5,60) + 0,04 (amalgaami kogus) + 1,15 (kalasöömine) + 0,03 (vaktsiin)**  
**[ $R^2 = 0,79$ ]**



Nagu oligi oodata, on elavhõbeda kuhjumise peamised soodustajad amalgaamplommid, mitte emade kalasöömine. Seoses erinevate elavhõbedaga kokkupuutumise allikatega, mis soodustavad selle kuhjumist organismis, tuleb arvesse võtta ka elavhõbeda reaktiivsust. Kalades on elavhõbe juba reageerinud valkude ja teiste kaitsvate molekulide või aatomitega (nt glutatioon, seleen ja teised valgud), sellepärast kalad ei suregi elavhõbeda toksilisusesse. See seotud elavhõbe või metüülelavhõbe ei ole nii toksiline kui samaväärne kogus puhast elavhõbedat. Niisiis, kuigi elavhõbedaga võib kokku puutuda võrdselt nii tuunikalavõileva kui amalgaamplommi või vaktsiini kaudu, on amalgaamplommis või vaktsiinis sisalduv elavhõbe palju toksilisem.

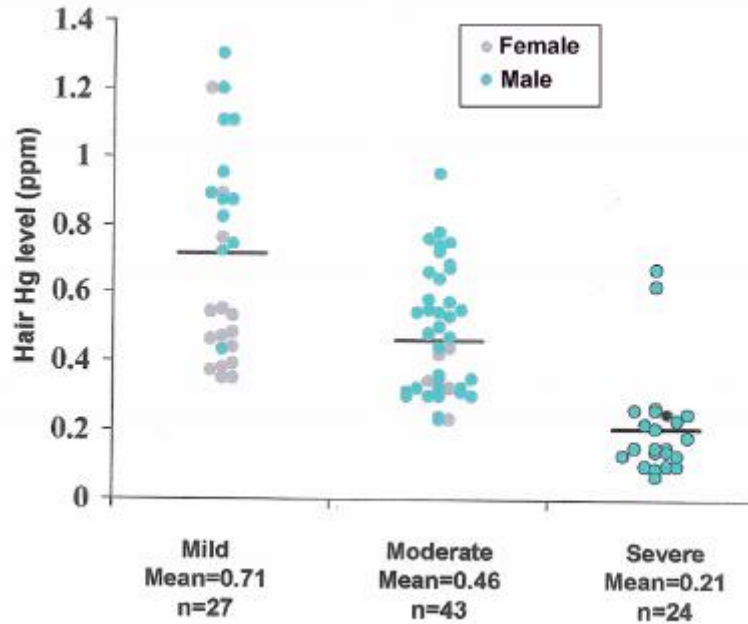
Joonisel 4 on näidatud, et nagu oligi oodata, määrab normaalsetel lastel elavhõbeda sisalduse juustes sündimise ajal rohkem nende emade amalgaamplommide arv kui mingi muu näitaja, näiteks ema kalasöömine. Autistlikel lastel, kelle emadel on rohkem kui 10 amalgaamplommi, ei ole aga sündimise ajal juustes olulises koguses elavhõbedat. See näitab, et autistlikud lapsed ei väljuta elavhõbedat biokeemiliselt nagu normaalsed lapsed. Kõige tõenäolisem selgitus sellele on see, et nad väljutavad elavhõbedat organismist halvasti. Dr. Jeff Bradstreet [2] jt tööd on näidanud, et autistidel on elavhõbedaga kogused organismis suuremad kui normaalsetel inimestel. See kinnitab arvamust, et autistid on tegelikult halvasti elavhõbedat väljutajad, kellel elavhõbe peetub organismis ja seega võib neid tõsiselt kahjustada ka kokkupuude elavhõbedaga väikeste kogustega.

**Joonis 4.** Elavhõbedaga sisaldus juustes sündimise ajal autistlikel ja kontrollgrupi lastel võrrelduna ema amalgaamplommide arvuga (A. Holmes, M. Blaxill, and B. Haley, *Int. J. Toxicology*, 2003, 22, 1–9).



Nende andmete põhjal võib järeldada, et mida väiksem on elavhõbeda sisaldus juustes sündimise ajal, seda suurem on tõenäoliselt autismi raskusaste. See sobib kokku allpool toodud hüpoteesiga: väiksem võime väljutada elavhõbedat tähendab seda, et rohkem elavhõbedat jääb keharakkudesse ja see avaldab väikelapsele toksilisemat toimet (joonis 5).

**Joonis 5.** Elavhõbeda sisaldus juustes sündimise ajal vastavalt autismi raskusastmele (A. Holmes, M. Blaxill, B. Haley, Int. J. Toxicology, 2003, 22, 1–9).



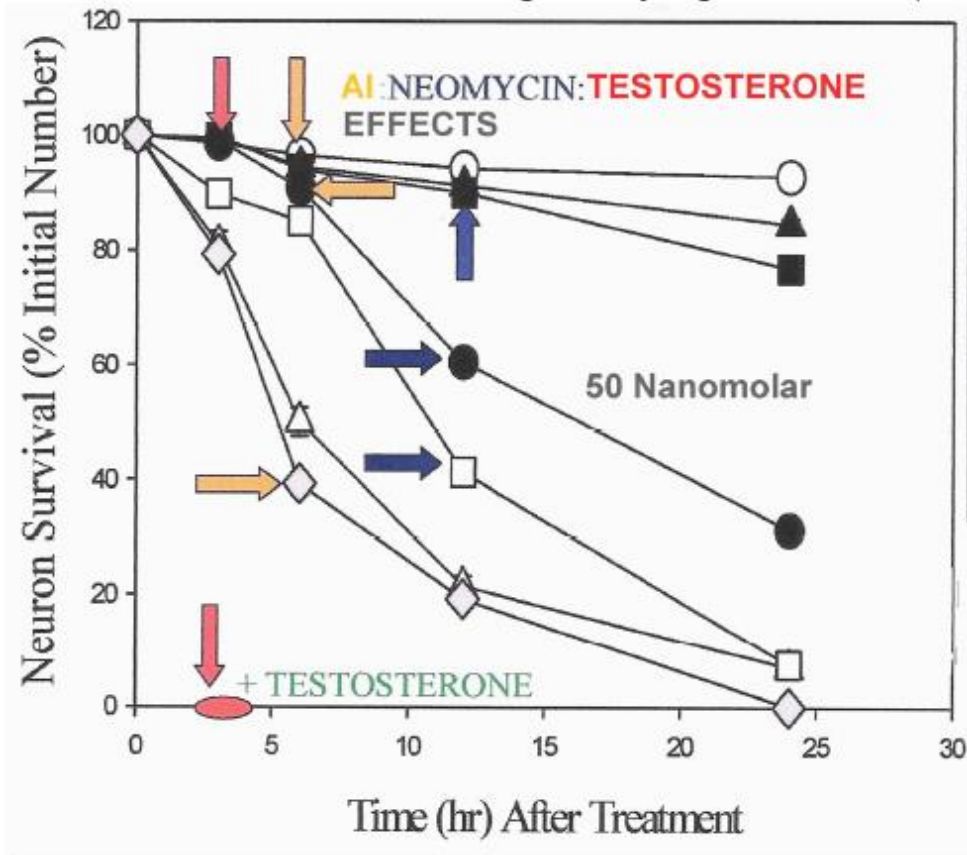
Järgmises uuringus võrreldi poisslapse ja tütarlapsi. Pange tähele, et enamusel naistel on elavhõbeda sisaldus haiguse iga raskusastme puhul alla keskmise ja et “raske kategooria” on ainult ühel naisel (joonis 5). See näitab, et naised peavad olema palju halvemad elavhõbeda väljutajad kui mehed, et muutuda samasugusel määral autistlikuks. Lõpptulemusena peab naistel autismi tekkimiseks elavhõbedat organismis rohkem peetuma kui meestel. Meeste ja naiste vahekord umbes 4 : 1 näitab meile põhjuslikku seost autismiga. Me arvame, et meeste suuremat vastuvõtlikkust autismi suhtes võivad selgitada östrogeeni ja testosterooni erinevad toimed elavhõbeda neuronaalsele toksilisusele.

### 3. Sünergistlikud toimed: timerosaal, alumiiniumhüdroksiid ja neomütsiin

Kirjanduses on dokumentaalselt hästi tõestatud, et elavhõbeda toksilisus on sünergistlik teiste raskmetallide omaga, nagu kaadmium ja plii. Samuti on teada, et teatud antibiootikumid suurendavad tugevalt timerosaali toksilisust silmalahustes ja et antibiootikumid ei lase katseloomadel efektiivselt elavhõbedat väljutada. Peamine teadaolev erinevus meeste ja naiste vahel on seotud nende hormoonidega. Seetõttu uurisime alumiiniumikatiooni (leidub vaktsiinides), antibiootikumide (neomütsiini) ning mees- ja naissuguhormoonide (testosterooni

ja östrogeeni) võimalikku mõju 50 nanomolaarse (nM) timerosaali neurotoksilisusele neuronite kultuuris. Neuroneid võib kultiveerida 24 tundi, ilma et eriti palju rakke sureks (joonis 6).

**Joonis 6.** Sünergistlik toksilisus (Dr. Mark Lovell jt)



50 nM timerosaal üksi (täidetud ringid [●]) põhjustab 24 tunni jooksul umbes 70% neuronite surma. On näidatud (joonis 6) ka alumiiniumi, neomütsiini ja testosterooni sünergistlikke toimeid ja need on järgmised.

**Alumiinium:** alumiiniumhüdrosiid üksi (täidetud kolmnurgad [▲]) kontsentratsioonis 500 nM ei põhjustanud 6 tunni jooksul olulist rakkude surma ja 24-tunnise perioodi jooksul avaldas vaid nõrka toksilist toimet. Timerosaal kontsentratsioonis 50 nM suurendas 6 tunni jooksul neuronite suremist vaid vähesel määral. Kuid 50 nM timerosaali ja 500 nM alumiiniumhüdrosiidi



kombinatsioon suurendas neuronite suremist umbes 60%-ni (täitmata kolmnurgad [ $\Delta$ ]), mis oli üllatav ja näitab selgelt teiste metallide sünergistlikku toimet elavhõbeda toksilisusele ja eriti timerosaali toksilisusele.

**Neomütsiin:** kontsentratsioonis 1,75  $\mu\text{g}$  ei põhjustanud neomütsiin üksi (täidetud ruudud [ $\blacksquare$ ]) 12 tunni jooksul olulisel määral neuronite surma. 50 nM timerosaali manusel (täitmata ruudud [ $\square$ ]) suurenes neuronite suremine umbes 40%-lt 60%-ni, st suurenemine oli 20%.

#### 4. Hormoonide toimed: testosteroon ja östrogeen

Testosterooni- ja östrogeenisarnased ühendid annavad suuresti erinevaid tulemusi. Naissuguhormoone kasutades leidsime, et need üksi ei ole neuronitele toksilised ja hoopis kaitsevad rakke timerosaali toksilisuse eest. Tegelikult võivad need suures kontsentratsioonis kaitsta selles testimissüsteemis neuroneid täielikult surma eest 24 tunni jooksul (andmeid ei ole toodud). Kuid testosteroon, mille kaitsev toime avaldus väga väikestes kontsentratsioonides (0,01–0,1  $\mu\text{M}$ ), suurendas suurtes kontsentratsioonides (0,5–1,0  $\mu\text{M}$ ) neuronite suremist dramaatiliselt. Tegelikult testosteroon, mis kontsentratsioonis 1,0  $\mu\text{M}$  ise oluliselt neuronite suremist ei suurendanud (punased ovaalid), põhjustas 3 tunni jooksul neuronite 100%-list suremist, kui seda kasutati koos 50 nM timerosaaliga (täidetud ringid). 50 nM timerosaal ei põhjustanud selle aja jooksul mingisugust rakkude suremist.

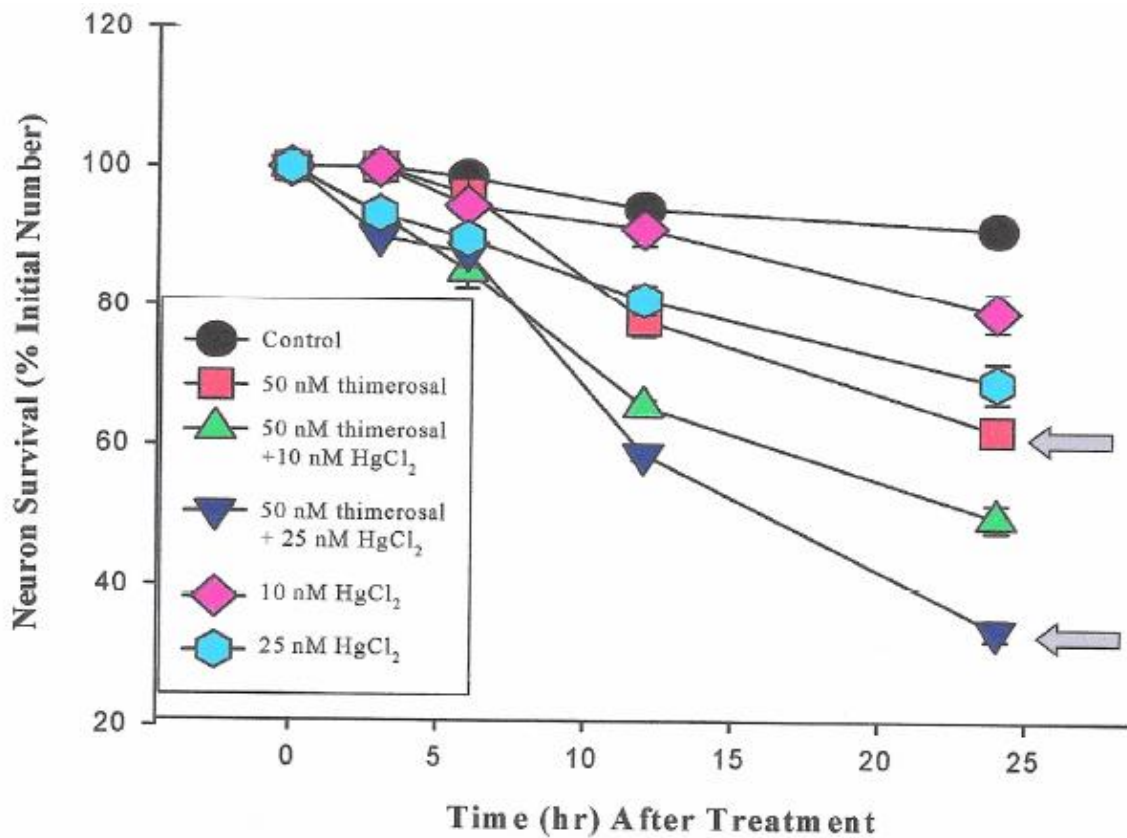
Need testosterooniga saadud tulemused, kuigi neuronite kultuuri *in vitro* testimise tõttu mittelõplikud, näitasid selgelt, et võrreldes naissuguhormoonidega võivad meessuguhormoonid mängida tähtsat osa autismi tekkeriskis ja see võib selgitada autismi ning autismiga seotud haiguste suurt esinemissagedust poisslaste hulgas võrreldes tütarlastega (4 : 1).

#### 5. Timerosaal ja ioonne elavhõbe: aditiivsed toimed

Väikelapsed puutuvad elavhõbedaga kokku ema amalgaamplommide ja vahetult pärast sündi timerosaali sisaldava B-hepatiidi vaktsiini kaudu. Timerosaali ja anorgaanilise elavhõbeda kombineeritud toksilisuse võrdlemiseks viidi läbi katse. Selles neuronite kultuuris oli väikestes

nanomolaarsetes kontsentratsioonides rakkudele toksiline nii timerosaal kui ka anorgaaniline elavhõbe. Anorgaaniline elavhõbe põhjustas kontsentratsioonis 25 nM rohkemate neuronite surma kokkupuute algstaadiumis, kuid 12 tunni pärast oli timerosaali toksilisus suurem. Tõenäoliselt võtab etüülelavhõbehüdrosiidi, timerosaali esialgse kiiresti moodustuva metaboliidi, vabanemine aega ja seetõttu ei ole see esialgu nii toksiline. Kuid niipea kui timerosaalist vabaneb “etüülelavhõbe”, muutub see neuronitele surmavalt toksiliseks (joonis 7).

Me kasutasime anorgaanilise elavhõbeda ja timerosaali kombineeritud toime hindamiseks neid koos kontsentratsioonides, mis üksi põhjustavad 24 tunni jooksul umbes 50% neuronite surma (joonis 7). Toime näis olevat aditiivne, mitte sünergistlik. See näitab, et nii anorgaanilise elavhõbeda ( $\text{Hg}^{2+}$ ) ionid kui ka timerosaalist pärit etüülelavhõbehüdrosiid põhjustavad neuronite surma ühesuguse mehhanismiga.

**Joonis 7.** Elavhõbe ja timerosaal avaldavad aditiivset toksilist toimet

## 6. Anorgaanilise elavhõbeda mürgistus: akrodüünia (*pink disease*)

Kindel tõend igasuguste neuronite kultuuri kasutamisel saadud andmete puhul on see, et organismil on toksilisuse vastu olemas kaitsemehhanismid, mis ei lase toksiinidel neuronite lähedusse sattuda ja mis tahes biokeemilisi kõrvalekaldeid põhjustada. Kuid meil on varasemast ajast tõendeid, mis näitavad, et kokkupuude elavhõbeda väikeste kogustega võib väikelastel põhjustada tõsist neuroloogilist haigust. 1800ndate lõpust kuni 1940ndate alguseni põdes andmete põhjal akrodüüniat (*pink disease*) üks laps 500-st. Praktiseeriv arst märkas, et enamik seda haigust põdevatest lastest oli pärit jõukamatest peredest ja et vaesema elanikkonna hulgas esines selles piirkonnas haigust vähem. Samuti pani ta tähele, et kalomeli (elavhõbekloriid, Hg<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 84,98% (massi järgi) elavhõbedat) sisaldavate hambapulbrite kasutamine oli haigusega tihedalt seotud. Ta soovitas neid hambapulbreid enam mitte kasutada. Tema patsiendid said

terveks, ta andis sellest teada ja need hambapulbrid kõrvaldati turult ning haigus kadus minevikku.

Kalomeli kasutatakse tänapäeval ikka veel paljudes mähkmeööbe ravimites ja teistes nahaärrituse raviks kasutatavates salvides, kuigi orgaaniliste elavhõbedaühendite, nagu timerosaal ja fenüülelavhõbeatsetaat, kasutamine sellistes ravimites keelati juba 1998. aastal. Kalomel on elavhõbeda üheks kõige vähem toksiliseks vormiks, siiski põhjustas selle kasutamine hambapulbrites väikelastel tõsist haigust. On põhjust arvata, et timerosaalist pärit etüülelavhõbedaga (erakordselt mürgine) kokkupuutumine võib tõenäoliselt olla seotud autismi ja sarnaste haiguste tekkimisega.

## **7. Mõningates vaktsiinides sisalduvast timerosaalist pärit elavhõbe**

Meie riigiasutused, nagu FDA, CDC ja NIH, eiravad järjepidevalt elavhõbeda võimalikku seost mis tahes haiguse põhjuse või ägenemisega. Minu arvates on elavhõbeda toksilisuse uuringute selline vältimine mõjutatud organiseeritud hambaarstide ja meditsiinitöötajate (vaktsiinide tootjate) huvidest, kes kasutavad elavhõbedat pidevalt patsientide ravis. Ratsionaalselt hinnates sensatsiooniline väide.

Kuid vaadake fakte. 1999. aastal avaldati prominentses ajakirjas *Journal of the American College of Cardiology* aruanne, milles teatati, et idiopaatilisse dilatatiivsesse kardiomiopaatiasse (IDCM) surnud inimestel oli elavhõbedat 178 400 ng/g südamekoe kohta, mis on hämmastav kogus (tabel 1). Elavhõbeda määramine ei ole mingi raketiteadus, seda on kerge teha, kui teil on olemas vajalikud vahendid, ja seda enamikes ülikoolides ka tehakse. Elavhõbeda sisaldus oli südamekoes 22 000 korda kõrgem kui ülejäänud kehakudedes ja teistesse kardiovaskulaarse haiguse vormidesse surnud isikute südamekoes (tabel 1). IDCM on tuntud haigus, millesse noored sportlased ootamatult surevad, ja see on üheks peamiseks südamesiirdamise põhjuseks paljudel täiskasvanutel. Siiski ei ole nende kättesaadavate andmete põhjal NIH ega FDA teinud mingeid taotlusi grantide saamiseks, et uurida IDCM-ga patsientide kokkupuudet elavhõbeda või selle allikaga. Nad on seda täielikult eiranud,

nagu nad on eiranud ka elavhõbedaurude kaheldamatut eraldumist amalgaamplommidest ja autistlikel lastel leitud elavhõbeda suurenenud sisaldust.

**Tabel 1.** Elavhõbeda suurenenud sisaldus idiopaatilise dilatatiivse kardiomiopaatia (IDCM) korral. Kust on Hg pärit?

Sisaldus ng/g	Hg	Sb
Kontrollid <sup>a</sup>	8,0	1,5
IDCM <sup>b</sup>	178 400	19 260

<sup>a</sup> Kontrollideks olid südameklapihaiguse või isheemilise südamehaigusega patsiendid.

<sup>b</sup> Noored sportlased, kes surid IDCM-sse (Frustaci et al., J. of American College of Cardiology, 1999, 33 (6), 1578).

## 8. Elavhõbeda toksilisuse kohta läbiviidud peamised teadusuuringud

Elavhõbeda toksilisuse kohta on läbi viidud kaks peamist uuringut, kusjuures mõlemas uuriti kalade ja vaalade toiduks kasutamise saadavat elavhõbedat. Ma arvan, et need olid tõenäoliselt finantseeritud, sest kalu ei saa kohtusse kaevata ja see juhib tähelepanu kõrvale elavhõbedaga kokkupuutumise iatogeensetelt allikatelt. Nii Fääri saarte kui ka Seišellide uuringus väideti, et elavhõbeda sisaldus nii veres kui ka juustes näitab elavhõbedaga kokkupuutumise taset. Ma ei ole selle väitega nõus, sest ei arvestata tõsiasja, et uuritud osa populatsioonist oli ilmselt elavhõbeda halb väljutaja. Elavhõbeda sisaldus nende juustes või veres ei ole elavhõbedaga kokkupuutumise näitajaks, nagu seda on näidatud autistlike laste puhul. Mõlemas uuringus esines kõrvalekaldeid, mis näitasid, et kokkupuudete eeldamine oli olnud ekslik.

Seišellide (vt kommentaare, M. Bauman ja K. Nelson) rohkem kui 700 lapse uuringus leiti, et poisslapsed, kellel elavhõbeda sisaldus juustes oli kõige suurem, läbisid paremini Bostoni nimetamise testi (*Boston Naming test*) ja kaks visuaalse motoorse koordineerimise testi. Ameerika Hambaarstide Assotsiatsiooni eestkõnelejad on kasutanud neid andmeid, väitmaks, et kokkupuude elavhõbeda väikeste kogustega on ajule kasulik. Kuid minu arvates olid poisslapsed,

kellel elavhõbeda sisaldus juustes oli suurem, sellised poisilapsed, kes efektiivselt elavhõbedat väljutasid ja tõenäoliselt on neil elavhõbeda hulk organismis väiksem.

Fääri saarte uuringus oli poislastel, kellel elavhõbeda sisaldus juustes oli väiksem (halvad väljutajad), probleeme vererõhuga.

Ma arvan, et on vaja need Seišellide ja Fääri saarte uuringute töötlemata andmed uuesti üle vaadata ja saada aru, et elavhõbeda sisaldus veres, uriinis ja juustes *ei näita* elavhõbedaga kokkupuutumise taset. Tegelikult ei ole kriitilise tähtsusega kokkupuutumine kalasöömisel saadavate väikeste kogustega, vaid kriitiline on hoopis nende laste puudulik võime organismist elavhõbedat väljutada. Haigusi põhjustab võimetus elavhõbedat organismist väljutada, mitte kogus, millega kokku puututakse.

## 9. Elavhõbeda sisaldus juustes ja küüntes Alzheimeri tõvega patsientidel

Ma uurisin veel väidet, et elavhõbeda madalal tasemel toksilisus põhjustab probleeme just nendel isikutel, kelle organismi võime elavhõbedat väljutada on puudulik. Tegelesin elavhõbeda/autismi probleemiga, sest minu varasem uurimistöö näitas, et ajukoe kokkupuude elavhõbedaga võib esile kutsuda paljusid samasuguseid biokeemilisi kõrvalekaldeid, nagu on leitud Alzheimeri tõve (AT) puhul. Seetõttu otsisin ma kirjandusest asjakohaseid uuringuid, mis käsitlesid elavhõbeda peetust AT-ga patseintide kudedes võrreldes tervete kontrollidega. Ma leidsin terve rea uuringuid, mis näisid olevat unustusse vajunud. Viited ja tsiteeringud mitmesuguste artiklite kohta on toodud tabelis 2.

**Tabel 2.** Viited ja tsiteeringud, milles käsitletakse elavhõbeda peetust kudedes.

- 
- Ehman, Markesbery, et al., *Neurotoxicology*, 9 (2), 197–208. Trace element imbalances in hair and nails of Alzheimer's diseased patients.
  - Ehmann, Markesbery, et al., *Biological Trace Element Research*, pp. 461–470. G. N. Schrauzer, ed., 1990 by the Humana Press, Inc.
-

- 
- “Mercury is decreased in the nail of AD subjects compared to controls.”
  - “Mercury tended to decrease in nail with increasing age of patient, and with the duration and severity of the dementia.”
  - “This decrease is counter to the elevated levels of Hg observed in AD brain, as compared to age-matched controls.”
- 

Näib, nagu oleks AT-ga isikutel elavhõbeda sisaldus küüntes madal võrreldes tervete sama vanade kontrollidega. Elavhõbeda sisaldus AT-ga isikute küünekoos väheneb ka koos dementsuse raskusastme suurenemise ja kestuse pikenemisega. Küüne- ja juuksekoos on väga sarnane ning näib, et AT-ga isikutel on sarnaselt autistidega elavhõbeda organismist väljutamine puudulik.

Siiski on autism ja AT küllaltki erinevad haigused ja see küsimus vajab veel selgitamist. Kõigepealt tuleb mees pidada, et kokkupuutumine elavhõbedaga on autismi ja AT puhul küllaltki erinev. Esiteks vanus. Autismi korral puutuvad väikelapsed kokku suure koguse orgaanilise elavhõbedaga – etüülelavhõbedaga. Samal ajal nende närvisüsteem areneb ja nad toituvad ikka veel piimast (ja võib-olla saavad antibiootikume). Samuti on nende võime elavhõbedat organismist sapi kaudu väljutada väga väike, sest väikelapsed ei produtseeri esimestel elukuudel piisavas koguses sappi. Need tegurid takistavad elavhõbedat väljutamist ka katseloomadel. Seega takistab etüülelavhõbe, mis saadakse varasest vaktsineerimisest timerosaali sisaldavate vaktsiinidega, tõenäoliselt aju neuronaaletsete ühendustet normaalset arengut. See olukord on halvem autistidel, sest nende võime elavhõbedat organismist väljutada tundub olevat väiksem.

AT puhul on peamiseks elavhõbedaga kokkupuutumise allikaks amalgaamplommidest eralduvad aurud. See kokkupuude saab alguse hiljem, kui inimene on oma vaimse arengu ja elavhõbedat organismist väljutamise võime poolest peaaegu küps. Need inimesed puutuvad elavhõbedaga

kokku pidevalt oma amalgaamplommide kaudu, alates nende paigaldamisest kuni nende eemaldamiseni. Elavhõbedaurud tungivad ajju küllaltki kergesti ja seal muudetakse  $Hg^{\circ}$  selle toksiliseks vormiks  $Hg^{2+}$ -ks. Kuigi  $Hg^{\circ}$  tungib ajju kergesti, ei läbi  $Hg^{2+}$  eriti hästi hematoentsefaalbarjääri kummaski suunas. Seetõttu jääb  $Hg^{2+}$  ajju ja seda ei väljutata efektiivselt. Selle hulk võib olla suurenenud eakatel inimestel, kes ei väljuta elavhõbedat organismist nii hästi kui nooremas eas, mida näitab nende küünekoete elavhõbeda sisaldus. Eakad inimesed saavad esimeses järjekorras gripi- ja teisi timerosaali sisaldavaid vaktsiine. See tähendab, et nad saavad kogu elu suurtes kogustes etüülelavhõbedat ja see suurendab paratamatult elavhõbeda hulka nende organismis ning elavhõbeda toksilisi toimeid.

Millal elavhõbe AT-ga isikuid kahjustama hakkab? Viimased andmed näitavad, et kerge kognitiivse häirega (*mild cognitive impairment*, MCI) inimestel võivad amüloidnaastud hakata tekkima isegi enne kliinilise dementsuse avaldumist. Varasemas uuringus näidati, et elavhõbedaga kokkupuutumine võib suurendada amüloid-beeta (valgu, millest amüloidnaastud koosnevad) produktsiooni [3]. Samal ajal lammutab see tubuliini neurofibrillides [4]. Eelnevad artiklid kinnitavad varasemaid teateid selle kohta, et elavhõbe tekitab ajus samasuguseid muutusi kui AT.

Lõpptulemuseks on see, et kokkupuude elavhõbedade väikeste kogustega võib põhjustada tubuliini ebanormaalset agregatsiooni ja seda ei leidu ajuhomogenaadi supernatandis, mis takistab loomulikku interaktsiooni GTP-ga (guanosiintrifosfaat). Kõik need faktid on kooskõlas aju leidudega AT puhul. Valk Tau seob valgu tubuliini neurofibrillideks. Valk Tau tõrjutakse oma normaalsest kohast välja, see võib valesti fosforüüluda, nagu seda esineb ajus AT puhul. Valk Tau ja neurofibrillid on tähtsaimad valgud, mida peetakse AT peamiseks patoloogilis-diagnostilisteks tunnusteks olevates ajus esinevates neurofibrillaarsetes kämpudes. Amüloid-beeta valk tekib kahe proteaasi toimel amüloid-eellasvalgust, suurest transmembraansest valgust. Amüloid-beeta suurenenud teke  $Hg^{2+}$ -ga kokkupuutumise tulemusena on üsna oluline. Tekkinud amüloid-beeta peptiid moodustab agregate, mida nimetatakse seniilnaastudeks, mis on teiseks AT patoloogilis-diagnostiliseks tunnuseks.



Amüloid-beeta naastude efektiivseks lammutamiseks peab kasutama raskemetalli kelaativat ainet, amüloidpeptiidid seotakse naastudes interaktsiooni kaudu raskemetalli sidemetega. See raskemetallide või metallide, nagu  $Zn^{2+}$  ja  $Cu^{2+}$  koguse suurenemine vales kohas on see, mida ongi oodata, kui elavhõbeda sisaldus jõuab kontsentratsioonini, mis on näidatud lõhkuvat mikrotoobulite struktuuri ja hävitavat  $Cu^{2+}$  ja  $Zn^{2+}$  jt normaalse homeostaasi.

Mikrotoobuli struktuuri lõhkumine halvendab ka vakuoolides sisalduva glutamaadi transporti mööda aksonit ja selle tulemusena lõpetavad vakuoolid glutamaadi vabastamise, põhjustades regionaalset “ekstsitotoksilisust” ja neuronite täiendavat surma. See seletaks ka glutamaadi süntetaasi äärmiselt kõrget sisaldust, mis on leitud AT puhul tserebrospinaalvedelikus (CSF) võrreldes teiste neuroloogiliste haigustega (välja arvatud ALS) [6]. Lisaks on glutamaadi süntetaas vabade tiolrühmade suhtes väga tundlik ensüüm, mis kiiresti elavhõbeda poolt inhibeeritakse.

## 10. Järeldused elavhõbeda sisalduse kohta ajukoes

Kokkuvõtteks võib ajus kuhjunud elavhõbe põhjustada biokeemilisi häireid. Kõige tähtsam on, et  $Hg^{2+}$  lõhustab kiiresti ja efektiivselt tubuliini sisaldava aksoni. Elavhõbe kahjustab paljusid radasid ja paljusid supramolekulaarseid struktuure sarnaselt AT puhul ajus täheldatud patoloogiliste ja biokeemiliste kõrvalekalletega. Kuigi on võimalik, et ka teised, veel kindlaks tegemata keskkonnategurid võivad tekitada ajus samasuguseid muutusi kui elavhõbe ja nagu on ajus AT puhul leitud, pole kahtlust, et kokkupuude elavhõbedaaaurudega paljude aastate jooksul ja vaktsiinist suures annuses saadud timerosaal eakatel halvendab haigust nendel, kes seda juba põevad.

Tabelis 3 on toodud mõned andmed, mis näitavad elavhõbeda sisaldust ajus ja selle arvatavat vastavust amalgaamplommide arvuga grupil nunnadel samausuliste ordust. Elavhõbeda kuhjumist teatud isikute ajus suuremal määral kui teistel selgitaks see, kui osal populatsioonist oleks elavhõbeda “peetuse toksilisus” fakt. Publikatsioon elavhõbeda sisalduse kohta nunnade ajukoes Alzheimeri tõve uuringus annab meile selle kohta mõningat informatsiooni. Uuriti

konkreetses ühes asukohas elavaid nunnasid, sest nad söövad iga päev praktiliselt sama toitu ja puutuvad üldiselt ühtemoodi kokku keskkonnas leiduva elavhõbedaga.

Selles uuringus omas umbes 6% nunnadest sellist olukorda, mida võiks nimetada äärmiselt elavhõbedatoksiliseks ajuks (st 1  $\mu\text{M}$  või rohkem ja see isikute protsent suurenes kuni umbes 15%-ni, kui katkestuspunkt oli 0,5  $\mu\text{M}$  juures). See näitab, et teatud isikud nende nunnade seas ei ole võimelised elavhõbedat oma ajust väljutama ja et see ei sõltu toitumisest ega amalgaamiga kokkupuutumisest. Autorite sõnul ei korreleerunud elavhõbeda sisaldus ajus amalgaamplommide arvuga, mis on elavhõbeda organismis kuhjumise peamiseks allikaks. Niisiis näib, nagu mängiks võime organismist elavhõbedat väljutada tähtsat osa elavhõbeda kuhjumises ajju paljude aastate jooksul.

**Tabel 3.** Elavhõbeda sisaldus inimese ajus.

- 
- Saxe jt määrasid koos Ehmanni ja Markesberyga (Alzheimer's Disease, Dental Amalgam and Mercury, JADA, 1999, 130, 191–199) Hg sisaldust ajus 101 nii AT-ga kui normaalsel inimesel, kellest enamus olid nunnad.
  - Histogramm selles artiklis näitas, et 6 isikul 101-st oli Hg sisaldus ajus umbes 200 ng/g [mürgmass, ppb] (kontroll = 236, 248, 319; AT = 394, 622, 698). See on vahemikus 1,2–3,5  $\mu\text{M}$ , st 6%-l nendest isikutest oli Hg sisaldus väga toksiline. Elavhõbeda sisalduse puhul 100 ng/g proovi kohta, suurenes isikute arv elavhõbeda väga toksilise sisaldusega ajus umbes 15%-ni.
  - See näitab, et teatud täiskasvanutel on elavhõbeda väljutamine ajukoest puudulik.
- 

Joonisel 8 on näidatud, et  $\text{Hg}^{2+}$  lisamine kelaativa aine etüleendiamiintetraäädikhappe (EDTA) liia manulusel võib toimida sarnaselt AD-ga aju valgule tubulinile. On näidatud, et  $\text{Hg}^{2+}$  suurenedes väheneb GTP analoogi seondumine normaalse aju tubuliiniga, kuid AT puhul aju tubuliin ei seonu isegi lisatud  $\text{Hg}^{2+}$  puudumisel (vt vööti punase noole juures). See kinnitab, et

$\text{Hg}^{2+}$ -ga kokkupuutumine, kui just ei põhjusta, siis vähemalt suurendab peamisi AT puhul ajus leitud biokeemilisi muutusi.

Minu laboratooriumis läbi viidud varasemate uuringute kohta avaldatud publikatsioonid näitavad, et aju tähtsaim valk tubuliin, mis polümeriseerub, moodustades mikrotoubuleid, oli AT puhul ajus defektne ja keskmiselt umbes 80% sellest ei olnud eluvõimeline. Seda eluvõime puudumist näidati kahel viisil. Esiteks, et olla eluvõimeline, peab tubuliin seonduma loodusliku ühendi GTP-ga (guanosiintrifosfaat) ja polümeriseeruma. AT puhul ei saa tubuliin GTP analoogiga (8-asido-GTP), beeta-tubuliini tõestatud markeriga seonduda. See näitas, et GTP seandumiskohad tubuliinil ei olnud kättesaadavad või olid blokeeritud. Teiseks, normaalses ajus on tubuliin temperatuuril 0 °C lahustuv valk ja see jääb tsentrifuugitud homogenaadi supernatanti. Kuid AT puhul leidub 80% aju tubuliinist pelletis, mis näitab, et see on valesti polümeriseerunud, teataval määral raskemetallide toime tagajärjel.

Kuna on hästi teada, et tubuliin on raskemetallide suhtes tundlik, testisime me kõiki võimalikke metalle nende võime suhtes jäljendada AT puhul ajus täheldatud muutusi. Jõudsime järeldusele, et ajus on suur hulk metalli “kelaatavaid” molekule, nagu tsitraat ja teised orgaanilised happed.

Me leidsime, et paljud metallid, nagu  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  jt, võivad jäljendada toimeid tubuliinile, mida täheldasime ajus AT puhul. Kuid ainult üks metall oli võimeline seda tegema orgaanilisest hapest kelaatava aine (nt EDTA, tsitraat) ülisuure liia manulusel ja selleks oli  $\text{Hg}^{2+}$ . Raskemetallide kelaatimine või sidumine bioloogiliste orgaaniliste hapetega on üheks nende toksilise toime vähendamise viisiks. See kehtis kõikide testitud metallide kohta, välja arvatud  $\text{Hg}^{2+}$ .

Tähtsaks küsimuseks seoses autismiga on erinevus orgaanilise elavhõbeda (nt etüülelavhõbeda) ja anorgaanilise elavhõbeda ( $\text{Hg}^{2+}$ ) neurotoksilisuse mehhanismides. Selle uurimiseks töötlesime normaalse inimese ajuhomogenaate timerosaaliga täpselt samuti, nagu me olime töödeldud aju  $\text{Hg}^{2+}$ -ga joonisel 8. Tulemused olid dramaatilised, timerosaal inhibeeris täielikult tubuliini eluvõimelisuse väga väikestes kontsentratsioonides ja väga kiiresti (joonis 9). Peale selle muutis

timerosaali kokkupuutumine valgusega (põhjustas etüülelavhõbeda kiiremat vabanemist) timerosaali segu toksilisemaks või selle toksilise toime tubuliinile kiiremaks.

Peamine erinevus timerosaali ja  $Hg^{2+}$  vahel oli just tubuliini all migreeruvale valgule, mida  $Hg^{2+}$  sisaldus ebasoodsalt ei mõjutanud (joonis 8). Timerosaal takistas efektiivselt selle valguga interaktsiooni GTP analoogiga. Põhiliseks valguga selles vöödis on aktiin, teine tsütoskeleti nukleotiidi siduv valk, mida esineb rohkesti aju aksonites. Timerosaal inhibeeris peamiselt valku, mida  $Hg^{2+}$  kasutatud kontsentratsioonides oluliselt ei mõjutanud.

Nendes katsetes toimus kokkupuude timerosaaliga temperatuuril  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  vaid mõni minut. See on liiga lühike aeg etüülelavhõbeda  $Hg^{2+}$ -ks muutumiseks. Seetõttu näib, et etüülelavhõbe on paljudele valgudele toksilisem kui  $Hg^{2+}$  ja et see ei pea lagunema  $Hg^{2+}$ -ks, et ensüümile või valgule tugevalt toksiliseks muutuda (joonis 9).

## 11. Järeldused

Kokkuvõttes võib öelda, et autistid moodustavad osa populatsioonist, kes on tundlikumad elavhõbeda ja timerosaali toksiliste toimete suhtes, sest nad ei väljuta neid toksilisi aineid oma organismist efektiivselt. Samuti võib öelda, et selles tundlikkuses mängivad tähtsat osa suguhormoonid, kusjuures meessuguhormoonid suurendavad tundlikkust etüülelavhõbeda neurotoksilisuse suhtes ja naissuguhormoonid hoopis kaitsevad selle eest. On loogiline, et pliimürgistusega inimesed on ka elavhõbeda toksilisuse suhtes tundlikumad kui terved mürgistuseeta isikud. Uuringud kinnitavad seda ja me täheldame regulaarselt, et paljud raskmetallid suurendavad toksilisust ka elavhõbeda väikeste kogustega kokkupuutumisel. On hästi teada, et piimatoit põhjustab imetajatel elavhõbeda peetust, nagu ka teatud antibiootikumid.

See teeb kõrvanakkustega väikelapsed esimesteks kandidaatideks, kes kannatavad elavhõbeda peetusest tingitud toksilisuse all. Kahtlemata suurendavad leiud biokeemiliste näitajate kõrvalkallete kohta autistlikel lastel (mis näivad korreleeruvat elavhõbeda suhtes tundlike ensüümidega) võimalust, et elavhõbe on seotud autismi tekkimisega.

Kui mõned väikelapsed on elavhõbeda toksilisuse suhtes tundlikumad oma võimetuse tõttu elavhõbedat organismist väljutada, siis näib usutav, et sellise geneetilise tundlikkuse tõttu võivad ka vanemad inimesed kannatada võimetuse all elavhõbedat organismist väljutada. Kuna elavhõbedal on võime jäljendada paljusid AT puhul ajus leitud biokeemilisi kõrvalekaldeid ja produtseerida AT patoloogilis-diagnostilisi tunnuseid, näib usutav, et AT on elavhõbeda toksilisusega seotud haigus. Kirjanduses avaldatud andmed elavhõbeda vähesuse kohta AT-ga patsientide küünekoos võrrelduna normaalsete sama vanade isikutega näivad seda arvamust kinnitavat.

Lõpuks, teiste raskemetallide, toidu, antibiootikumide jne sünergistlikud toimed elavhõbeda toksilisusele ei võimalda täpselt määrata elavhõbedaga kokkupuutumise “ohutut taset”. Seetõttu on inimese tervisele hädavajalik ja väga tähtis, et me kõrvaldaksime kõik elavhõbedaga kokkupuutumise võimalused ja lõpetaksime elavhõbeda kasutamise hambaravis ning ravimites.

### **Viited**

[1] James S. J., Cutler P., Melnyk S., Jernigan S., Janak L., Gaylor D. W., Neu-brander J. A. Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004 Dec, 80, 1611–7.

[2] Bradstreet J. A case-control study of mercury burden in children with autistic disorders and measles virus genome RNA in cerebrospinal fluid in children with regressive autism. *Immunization safety review: Vaccines and autism*. Institute of Medicine, Feb. 9, 2004.

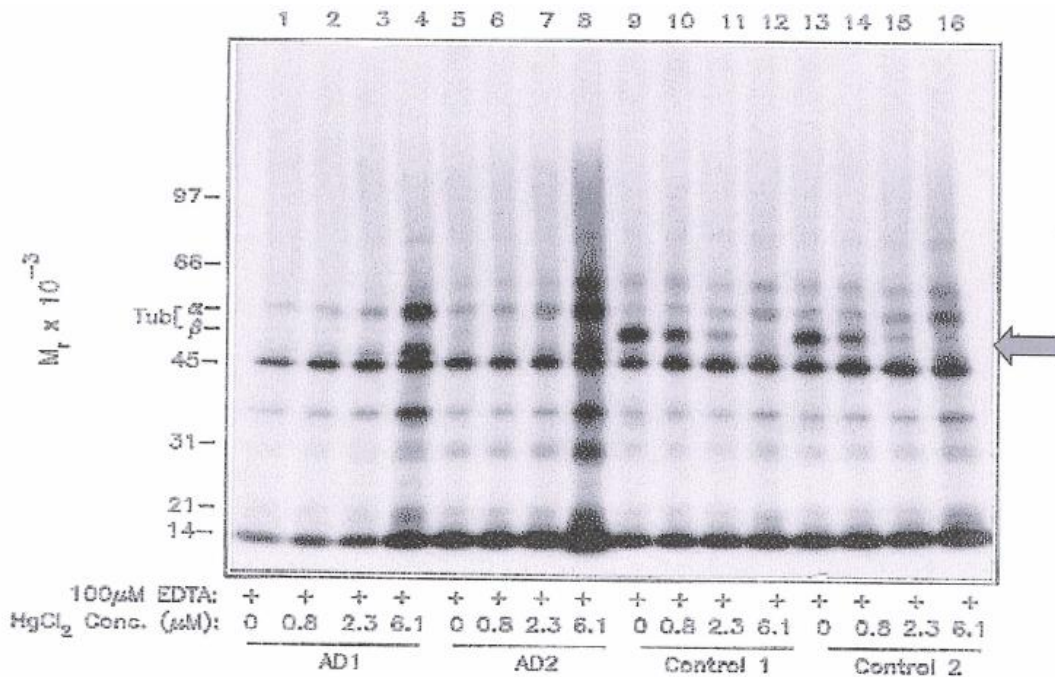
[3] Olivieri G., Brack C., Muller-Spahn F., Stahelin H. B., Herrmann M., Renard P., Brockhaus M., Hock C. Mercury induces cell cytotoxicity and oxidative stress and increases beta-amyloid secretion and Tau phosphorylation in SHSY5Y neuroblastoma cells. *J. Neurochem*, 2000 Jan, 74 (1), 231–6.

[4] Leong C. C. W., Syed N. I., Lorscheider F. L. Retrograde degeneration of neu-rite membrane structural integrity and formation of neurofibrillary tangles at nerve growth cones following in vitro exposure to mercury. *NeuroReports*, 2001, 12 (4), 733–7.

[5] Pendergrass J. C., Haley B. E. Inhibition of brain tubulin-guanosine 5'-triphosphate interactions by mercury: Similarity to observations in Alzheimer's diseased brain. In: *Metal Ions in Biological Systems*, 34, 461–78. *Mercury and Its Effects on Environment and Biology*, Chapter 16. Sigel H. and Sigel A, eds., 1996. Marcel Dekker, Inc. 270 Madison Ave., N.Y., N.Y. 10016.

[6] Gunnarsen D., Haley B. Detection of glutamine synthetase in the cerebrospinal fluid of Alzheimer diseased patients: a potential diagnostic biochemical marker. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992, Dec 15, 89 (24), 11949–53.

**Joonis 8.** Hg-EDTA põhjustab AT-le viitavaid [ $^{32}$ P]8-N<sub>3</sub>GTP ja  $\beta$ -tubuliini aberrantseid interaktsioone



**Joonis 9.** Autoradiogramm, mis näitab  $[\gamma^{32}\text{P}]\text{8-N3GTP}$ -ga märgistatud aju  $\beta$ -tubuliini inhibeerimist timerosaaliga

