

ПОКАЗАТЕЛИ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В ОТДАЛЕННЫЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ ОСТРОГО ОТРАВЛЕНИЯ НИТРАТОМ РТУТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Е.Г. Батоцыренова^{1,2}, О.А. Вакуненко¹,
Е.А. Золотоверхая¹, В.А. Кашуро¹,
Т.А. Кострова¹, Л.Г. Кубарская¹,
Н.В. Лапина¹, К.М. Щепеткова¹

¹ФГБУН «Институт токсикологии Федерального
медико-биологического агентства», 192019,
г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

²ФГБУВО «Санкт-Петербургский государственный
Педиатрический медицинский университет»,
194100, г. Санкт-Петербург, Российская
Федерация

В статье представлены экспериментальные данные о состоянии антиоксидантной системы в эритроцитах белых беспородных крыс через 1 и 3 месяца после острого отравления нитратом ртути в полулетальной дозе. В результате проведенных исследований было установлено, что данная форма интоксикации сопровождается выраженными изменениями состояния системы антиоксидантной защиты в эритроцитах отравленных животных (снижение концентрации восстановленного глутатиона, снижение активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, повышение концентрации продуктов перекисного окисления липидов).

Показано, что в крови экспериментальных животных, содержание ртути остается повышенным на протяжении всего срока исследования.

Полученные результаты указывают на существенную значимость нарушений функционирования антиоксидантной системы в реализации отдаленных последствий острых отравлений ртутью. Обсуждены причины возникновения данных биохимических сдвигов и их роль в реализации отдаленных цитотоксических эффектов нитрата ртути.

Ключевые слова: нитрат ртути; глутатион; супероксиддисмутазы; глутатионпероксидазы; малоновый диальдегид.

Цит.: Е.Г. Батоцыренова, О.А. Вакуненко, Е.А. Золотоверхая, В.А. Кашуро, Т.А. Кострова, Л.Г. Кубарская, Н.В. Лапина, К.М. Щепеткова. Показатели антиоксидантной системы в отдаленный период после острого отравления нитратом ртути в эксперименте. Токсикологический вестник. 2020; 2: 35–40

Введение. По степени воздействия на живые организмы ртуть относится к классу чрезвычайно токсичных элементов [1, 2, 3]. Фоновое, характерное для здоровых людей, содержание ртути в крови составляет 0,2–1 мкг/л, при этом, снижение иммунного статуса организма может проявляться уже при концентрациях выше 1 мкг/л, а токсическое влияние возникает при содержании ртути порядка 10 мкг/л [4, 5]. Большая часть острых

отравлений ртутью связана с несчастными случаями (авариями, пожарами в ртутных рудниках, повреждениями аппаратуры, емкостей, содержащих ртуть, и производственного оборудования и т.д.) [6]. Случаи массовых пищевых интоксикаций соединениями ртути отмечались в Японии, Ираке, Пакистане, Гватемале, Мексике, СССР [7]. Описаны случаи отравления ртутью с суицидной целью, причем введение ртути осуществ-

Батоцыренова Екатерина Геннадьевна (Batotsyrenova Ekaterina Gennad'evna), кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург, bkaterina2009@yandex.ru;

Вакуненко Ольга Александровна (Vakunenkov Olga Alexandrovna), научный сотрудник отдела токсикологии ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург, volga-2303@yandex.ru;

Золотоверхая Екатерина Андреевна (Zolotoverkhaya Ekaterina Andreevna), кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург, orzheshkovskaya@mail.ru;

Кашуро Вадим Анатольевич (Kashuro Vadim Anatolyevich), доктор медицинских наук, заведующий лабораторией биохимической токсикологии и фармакологии ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства» г. Санкт-Петербург, kashuro@yandex.ru.

Кострова Таисия Александровна (Kostrova Taisia Alexandrovna), младший научный сотрудник лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург, tasia.pcma.le4@mail.ru;

Кубарская Лариса Георгиевна (Kubarskaya Larisa Georgyevna), кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург, larkub@yandex.ru;

Лапина Наталия Вадимовна (Lapina Natalia Vadimovna), кандидат медицинских наук, заведующий отделом токсикологии ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург, lapina2005@inbox.ru;

Щепеткова Кристина Михайловна (Shchepetkova Kristina Mihailovna), заместитель заведующего отделом подготовки кадров ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург, tesh_07@inbox.ru.

влялось как пероральным, так и парентеральным путем [8].

Патогенетические механизмы ртутной цитотоксичности изучались, в основном, после завершения острых или хронических воздействий [9, 10]. На этом фоне значительно меньше внимания уделялось вопросу развития отдаленных эффектов в постконтактном периоде. Недостаточность информации о патогенезе отдаленных последствий ртутной интоксикации, относительно невысокая эффективность существующих методов их коррекции определяют необходимость экспериментального изучения механизмов развития патологических процессов, как на ранних стадиях токсического повреждения, так и в течение относительно длительного периода. При этом временной фактор имеет существенное значение при анализе результатов экспериментального моделирования, поскольку могут быть весьма существенные различия в направленности и информативности тех или иных тестов в различные сроки с момента развития поражения того или иного органа [11, 12].

В основе реализации цитотоксических эффектов многих ксенобиотиков, в том числе и ртути, лежит повреждение молекулярных структур клетки (нуклеиновых кислот, ферментов, липидов биомембран) в результате накопления активных форм кислорода и развития оксидативного стресса [13]. Биологическая активность ртути определяется также ее высокой тропностью к сульфгидрильным группам различных ферментов. Антиоксидантная система (АОС) принимает непосредственное участие в защите клетки от повреждающего действия свободных радикалов, а также участвует в процессах репарации поврежденных макромолекул [14]. Таким образом, изучение показателей данной цитопротекторной системы в отдаленный период после острого ртутного отравления представляет несомненный интерес.

Целью работы явилось изучение динамики изменений некоторых показателей АОС и перекисного окисления липидов (ПОЛ) в гемолизате эритроцитов крыс через 1 и 3 месяца после острого отравления нитратом ртути.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на белых беспородных крысах-самцах массой 180-220 г, полученных из питомника РАН «Рапполово». Длительность акклиматизационного периода для животных составляла 14 дней. Животные содержались в соответствии с требованиями ГОСТ 33044-2014 от 01.08.2015 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Крысы были разделены на две группы – контрольную и опытную. Животным из опытной группы вводили нитрат ртути внутрижелудочно однократно в дозе 26 мг/кг массы

животного (0,5 мл водного раствора/100 г массы). Животным контрольной группы был введен внутрижелудочно физиологический раствор (0,5 мл/100 г массы). Количество животных в каждой группе составляло 10 особей.

Через 1 и 3 месяца после введения токсиканта животные были подвергнуты эвтаназии. Кровь собирали в гепаринизированные пробирки. В цельной крови определяли концентрацию ртути методом атомно-эмиссионной спектроскопии [15, 16].

Оставшуюся кровь для разделения плазмы и эритроцитов центрифугировали в течение 10 мин в центрифуге при 3000 об/мин и температуре +4°C. После отделения плазмы эритроцитарную взвесь трехкратно отмывали холодным физиологическим раствором, а затем центрифугировали. Гемолиз эритроцитов осуществляли добавлением эритроцитарной взвеси в 5 мМ ТРИС-НСl буфер с рН 7,6 в соотношении 1:9. Полученный гемолизат использовали для определения биохимических показателей антиоксидантной системы: концентрации восстановленного глутатиона (ВГ), малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгат (ДК), активности супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГП), глутатион-S-трансферазы (ГТ) и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) [17, 18]. Расчет концентрации субстратов и активности ферментов производили на грамм гемоглобина. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного обеспечения Statistica 6.0. Для представления данных использовали среднее значение и ошибку среднего ($m \pm sem$). Для оценки достоверности различий между исследуемыми характеристиками экспериментальных групп использовался U-критерий Манна-Уитни с уровнем значимости равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного исследования установлено, что через 1 месяц после однократного отравления нитратом ртути в полулетальной дозе в крови экспериментальных животных, не получавших фармакологической коррекции, концентрация ртути была достоверно выше на 43,1% по сравнению с контрольной группой. Через 3 месяца после интоксикации сохранялось статистически незначимое повышенное содержание ртути в крови опытной группы животных по сравнению с контрольной группой животных (табл. 1).

Введение исследуемого токсиканта сопровождалось выраженными изменениями изученных показателей, свидетельствующими об участии системы антиоксидантной защиты в поддержании гомеостаза и патогенезе последствий тяжелых отравлений нитратом ртути. Результаты исследований показателей системы АОС и процессов ПОЛ у животных, перенесших острое тя-

Таблица 1

Результаты определения концентрации ртути (мкг/л) в образцах крови через 1 и 3 месяца

Срок исследования	Группы животных	
	Контроль	Ртуть
1 месяц	5,1±0,5	7,3±0,4*
3 месяца	5,3±0,4	6,5±0,4

Примечание: * – достоверно по сравнению с контрольной группой (при $p \leq 0,05$; критерий Манна-Уитни)

Таблица 2

Показатели АОС и ПОЛ через 1 месяц после отравления нитратом ртути

Исследованные параметры	Группы животных	
	Контроль	Ртуть
ВГ, мкмоль/gHb	10,3±0,6	10,7±0,4
МДА, нмоль/gHb	32,1±0,6	42,4±2,0*
ДК, нмоль/gHb	0,89±0,03	1,04±0,04*
СОД, U/gHb	2821,6±194,7	2188,8±160,6*
ГТ, U/gHb	187,6±18,9	156,9±17,0
ГП, U/gHb	36,2±1,3	31,9±1,0*
Г-6-ФДГ, U/gHb	19,6±0,7	20,0±1,3

Примечание: * – достоверно по сравнению с контрольной группой (при $p \leq 0,05$; критерий Манна-Уитни)

желое отравление нитратом ртути, через 1 месяц после интоксикации представлены в таблице 2.

Через 1 месяц после интоксикации у экспериментальных животных были выявлены значимые повреждения липидов по свободнорадикальному механизму, о чем свидетельствует накопление в гемоллизате эритроцитов, как начальных продуктов ПОЛ – ДК, так и вторичных – МДА. После интоксикации нитратом ртути достоверно возростала концентрация ДК на 16,9% и концентрация МДА на 32,1% по сравнению с контрольной группой. Такое течение процесса через 1 месяц после острого тяжелого отравления характерно для угнетения системы антиоксидантной защиты. Данное предположение подтверждается снижением активности ферментативного звена антирадикальной защиты. В опытной группе животных отмечалось снижение активности СОД на 22,4% и активности глутатионпероксидазы на 11,9% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Два других фермента, ГТ и Г-6-ФДГ, принимающие активное участие в нейтрализации активации процессов свободно-радикального окисления, в ситуации ртутной интоксикации практически не изменяли уровень своей активности.

Через 3 месяца после интоксикации нитратом ртути в группе отравленных животных достоверно возростала концентрация ДК на 19,5% по сравнению с контрольной группой (табл. 3). Значимого снижения активности СОД, наблюдаемого через 1 месяц после отравления, выявлено не было. Отмечалось достоверное снижение активности глутатионпероксидазы на 7,7%.

Глутатионпероксидаза играет основную роль в инактивации липидных гидроперекисных соединений, поэтому целостность клеточных и внутриклеточных мембран зависит от активности

Таблица 3

Показатели АОС и ПОЛ через 3 месяца после отравления нитратом ртути

Исследованные параметры	Группы животных	
	Контроль	Ртуть
ВГ, мкмоль/gHb	9,8±0,7	7,6±0,3*
МДА, нмоль/gHb	31,9±2,2	32,2±1,9
ДК, нмоль/gHb	1,28±0,08	1,53±0,08*
СОД, U/gHb	2626,8±164,3	2601,6±92,0
ГТ, U/gHb	235,2±35,0	256,4±14,0
ГП, U/gHb	36,4±3,3	33,6±0,5*
Г-6-ФДГ, U/gHb	19,2±2,5	24,7±3,2

Примечание: * – достоверно по сравнению с контрольной группой (при $p \leq 0,05$; критерий Манна-Уитни)

данного фермента. Снижение активности ГП служит основной причиной срыва антиоксидантной функции клетки. Доказательством этого явился рост содержания продуктов липопероксидации в подопытной группе животных.

Также у животных опытной группы выявлено достоверное снижение концентрации ВГ на 22,4% по сравнению с контрольными животными. Интенсивное превращение в дисульфид восстановленного глутатиона в результате инактивации гидроперекисей приводит к снижению, как концентрации последнего, так и его соотношения с окисленной формой, что является одним из признаков окислительного стресса в эукариотических клетках [19, 20]. Также известно, что снижение концентрации восстановленного глутатиона является маркером воздействия токсикантов, которые связывают белковые и небелковые SH-группы [21, 22].

С учетом того, что поддержание необходимого содержания ВГ в клетках осуществляется, в основном, не за счет синтеза de novo, а благодаря высокой скорости его восстановления из окисленной формы, особое значение приобретает исследование активности Г-6-ФДГ – одного из ферментов, принимающих участие в данном процессе. В проведенном исследовании наблюдается тенденция к увеличению активности данного фермента, которую следует рассматривать как адаптивную реакцию организма на снижение концентрации ВГ.

Заключение. Полученные результаты указывают на существенную значимость нарушений функционирования антиоксидантной системы в реализации отдаленных последствий острых

отравлений ртутью. Проведенное исследование показало, что даже через 3 месяца после прекращения контакта с ртутью активность антиоксидантной защиты снижена, что объясняется способностью выхода кумулированной ртути из депо в кровяное русло и продолжением ее токсического воздействия.

Представляется логичным приведение следующей схемы последовательности событий, приводящих к цитотоксическим эффектам воздействия ртути. Не обладая способностью напрямую вырабатывать активные формы кислорода, ртуть инициирует окислительный стресс опосредованно за счёт вытеснения из белков и ферментов редокс-активных металлов (железа и меди), которые участвуют в реакции Фентона (Хабер-Вейса), приводя к образованию высокоактивного гидроксильного радикала [23]. Одним из механизмов формирования оксидативного стресса при отравлениях ртутью также считается ингибирование селен-содержащих ферментов, в том числе глутатионпероксидазы и тиоредоксинредуктазы, являющихся важными компонентами в системе антиоксидантной и антиперекисной защиты клетки [24]. Считается также, что глутатионпероксидаза угнетается даже раньше по сравнению с другими тиолсодержащими ферментами по причине более высокого аффинитета Hg к селеновой группе [25]. Одной из вероятных причин снижения функциональной активности АОС при ртутной интоксикации является снижение активности транскрипционного фактора Nrf-2. Ртуть препятствует освобождению транскрипционного фактора Nrf-2 из комплекса с селенопротеином Keap1 и его взаимодействию с ан-

тиоксидант-чувствительным элементом (ARE), активирующим экспрессию генов цитопротективных ферментов, таких как гемоксигеназа, супероксиддисмутаза, пероксиредоксин, глутатион-S-трансфераза и гамма-глутамилцистеинлигаза, а также восстановленных коферментов (GSH и NADPH) и ферментов, участвующих в утилизации различных ксенобиотиков [26, 27]. Развивающаяся в результате недостаточность

функций АОС, направленных на поддержание тиол-дисульфидного равновесия в тканях и защиту от повреждающего действия свободных радикалов, создает условия для реализации механизмов цитотоксичности ртути, связанных с повреждением клеточных мембран, нарушением внутриклеточного гомеостаза Ca^{2+} , процессов энергетического обмена, синтеза белка и деления клетки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Луковникова Л.В., Сидорин Г.И., Аликбаева Л.А. Опасность острых и хронических отравлений органическими соединениями ртути. Профилактическая и клиническая медицина. 2013; 47 (2): 16-19.
2. Malov A.M., Alexandrova M.L., Kashuro V.A., Ivanov M.B. Mercury contamination in Saint-Petersburg. Фундаментальная наука и технологии – перспективные разработки: материалы конференции. 2016: 1-9.
3. Головки А.И., Куценко С.А., Ивницкий Ю.Ю., Гребенюк А.Н., Иванов М.Б., Коноплин Д.А. и др. Экоотоксикология: Учебное пособие. СПб.: НИИ химии СПбГУ; 1999.
4. Артамонов В.Г. Поражения тяжелыми металлами. В кн.: Артамонов В.Г., Шаталов Н.Н. Профессиональные болезни. Арт М.: Медицина; 2006: 312.
5. Малов А.М., Александрова М.Л. Медико-экологические аспекты ртутной контаминации в условиях мегаполиса. Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2009; 10: 102-112.
6. Головки А.И., Иванов М.Б., Рейнюк В.Л., Васильев С.А., Батоцыренов Б.В., Луцын М.А. и др. Экспериментальная токсикология: Учебное пособие. СПб.: Элби; 2012.
7. Шилов В.В., Чащин В.П., Великова В.Д., Полозова Е.В., Константинов Р.В. Острые и хронические отравления ртутью (клиническая картина, диагностика, профилактика, лечение, экспертиза). СПб.; 2006.
8. Шилов В.В., Лукин В.А., Савелло В.Е., Пивоварова Л.П., Антонова А.М., Кашуро В.А. и др. Клиническое наблюдение пациента после внутривенного введения элементарной ртути с суицидной целью. Токсикологический вестник. 2015; 4: 44-48.
9. Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. Острые отравления у взрослых и детей. М.: Эксмо; 2009.
10. Лакман О.Л., Колесов В.Г., Андреева О.К. и др. Проблемы профессиональной нейротоксикации в современных условиях: Бюл. науч. совета «Медино-экологические проблемы работающих»; 2003: 38-39.
11. Соседова Л.М. Научно-методические основы моделирования ртутной токсической энцефалопатии. Токсикологический вестник. 2010; 1 (100): 21-25.
12. Малов А.М., Сибиряков В.К., Муковский Л.А., Семенов Е.В. Ртуть как фактор риска для здоровья человека. Известия Самарского НЦ РАН. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. 2014; 16(2-5): 907-10.
13. Кашуро В.А., Глушков С.И., Куценко С.А., Карпищенко А.И. и др. Состояние системы глутатиона в тканях печени крыс при острых отравлениях циклофосфаном. Токсикологический вестник. 2003: 25-30.
14. Кашуро В.А. Патогенетическое и диагностическое значение системы глутатиона в оценке цитотоксического действия противоопухолевых препаратов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2009.
15. Соловьев Н.Д., Иваненко Н.Б., Иваненко А.А., Кашуро В.А. Определение микроэлементов в биологических жидкостях методом ААСЭТА с Зеемановской коррекцией фона. Вестник ОГУ. 2011; 134(15): 127-130.
16. Малов А.М., Сибиряков В.К., Кашуро В.А., Шемаев М.Е., Щеголихин Д.К. Способ определения ртути в биологических материалах. Патент на изобретение RU 2696958.
17. Кашуро В.А., Долго-Сабуров В.Б., Дагаев С.Г., Батоцыренова Е.Г., Кубарская Л.Г., Аксенов В.В. Изучение роли антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов в патогенезе тиопенталовой комы. Химическая и биологическая безопасность. 2012: 3-7.
18. Карпищенко А.И., ред. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике. Т.1. М.:ГЭОТАР-Медиа; 2012.
19. Кашуро В.А., Глушков С.И., Карпищенко А.И., Новикова Т.М., Минаева Л.В., Глушкова Т.И. и др. Состояние системы глутатиона в тканях паренхиматозных органов лабораторных животных при повторном введении циклофосфана. Нephрология. 2006; 10:82-86.
20. Малов А.М., Сибиряков В.К., Семенов Е.В. Влияние ртути на содержание свободных SH-групп в плазме крови крыс и человека. Токсикологический вестник. 2012; 3 (114):20-24.
21. Кашуро В.А., Карпищенко А.И., Куценко С.А., Глушков С.И. Возможность использования определения показателей системы глутатиона в лабораторной диагностике осложненных курсового лечения циклофосфаном. Клиническая лабораторная диагностика. 2002; (10): 43.
22. Полушин Ю.С., Левшанков А.И., Лакхин Р.Е., Белозерова Л.А., Кецкало М.В. Новые возможности использования анализатора тиоловых антиоксидантов для оценки антиоксидантной системы у тяжелых больных и дальнейшее его усовершенствование. Научные труды АМТН. 1996; 1:210 - 216.
23. Sears M.E. Chelation: Harnessing and enhancing heavy metal detoxification – a review. The Scientific World Journal. 2013; 13.
24. Ynalez R., Gutierrez J., Gonzalez-Cantu H. Mini-review: toxicity of mercury as a consequence of enzyme alteration. Biometals. 2016; 5: 781-788.
25. Farina M., Rocha J.B., Aschner M. Mechanisms of methylmercury-induced neurotoxicity: evidence from experimental studies. Life Sci. 2011; 15-16: 555-563.
26. Ishii T., Mann G.E. Redox status in mammalian cells and stem cells during culture in vitro: critical roles of Nrf2 and cystine transporter activity in the maintenance of redox balance. Redox Biol. 2014; 2:786-794.
27. Keum Y.-S., Choi B.Y. Molecular and Chemical Regulation of the Keap1-Nrf2 Signaling Pathway. Molecules. 2014; 7:10074-10089.
1. Lukovnikova L.V., Sidorin G.I., Alikbaeva L.A. Danger of acute and chronic poisoning with organic mercury compounds. Preventive and clinical medicine. 2013; 47 (2): 16-19 (in Russian).
2. Malov A.M., Alexandrova M.L., Kashuro V.A., Ivanov M.B. Mercury contamination in Saint-Petersburg; Fundamental science and technology - promising developments: proceedings of the Conference. 2016; 1-9 (in Russian).
3. Golovko A. I., Kutsenko S. A., Ivnitky Yu. Yu., Grebenyuk A. N., Ivanov M.B., Konoplin D.A. et al. Ecotoxicology: Textbook. Saint-Petersburg: Research Institute of Chemistry Saint-Petersburg State University; 1999 (in Russian).
4. Artamonov V.G. Heavy metal lesions. In: Artamonov V.G., Shatalov N.N. Occupational diseases. Art M.: Medicine; 2006: 312 (in Russian).
5. Malov A.M., Alexandrova M.L. Medical and environmental aspects of mercury contamination in a metropolis. Medline.ru. Russian Biomedical Journal. 2009; 10: 102-112 (in Russian).
6. Golovko A.I., Ivanov M.B., Reynyuk V.L., Vasiliev S.A., Batotsyrenov B.V., Lutsyk M.A. et al. Experimental Toxicology: Textbook. Saint-Petersburg.: Alby; 2012 (in Russian).
7. Shilov V.V., Chashchin V.P., Velikova V.D., Polozova E.V., Konstantinov R.V. Acute and chronic mercury poisoning (clinical presentation, diagnosis, prevention, treatment, examination). SPb.; 2006 (in Russian).
8. Shilov V.V., Lukin V.A., Savello V.E., Pivovarova L.P., Antonova A.M., Kashuro V.A. et al. Clinical observation of a patient after intravenous administration of elemental mercury for suicidal purposes. Toxicological Bulletin. 2015; 4: 44-48 (in Russian).
9. Luzhnikov EA, Sukhodolova G.N. Acute poisoning in adults and children. M.: Eksmo; 2009 (in Russian).
10. Lakhman O.L., Kolesov V.G., Andreeva O.K. et al. Problems of professional neurotoxication in modern conditions: Bull. scientific Council "Medical and environmental problems of workers". 2003; 38-39 (in Russian).
11. Sosedova L.M. Scientific and methodological foundations for modeling mercury toxic encephalopathy. Toxicological Bulletin. 2010; 1 (100): 21-25 (in Russian).
12. Malov A.M., Sibiriyakov V.K., Mukovsky L.A., Semenov E.V. Mercury as a risk factor for human health. Bulletin of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. Social, humanities, biomedical sciences. 2014; 16 (2-5): 907-10 (in Russian).
13. Kashuro V.A., Glushkov S.I., Kutsenko S.A., Karpishchenko A.I. et al. The state of the glutathione system in rat liver tissue in acute poisoning by cyclophosphamide. Toxicological Bulletin. 2003: 25-30 (in Russian).
14. Kashuro V.A. Pathogenetic and diagnostic significance of the glutathione system in assessing the cytotoxic effect of antitumor drugs. Dr. med. sci. diss. Saint-Petersburg.; 2009 (in Russian).
15. Soloviev N.D., Ivanenko N.B., Ivanenko A.A., Kashuro V.A. Determination of trace elements in biological fluids by AACTA method with Zeeman background correction. Bulletin of OSU. 2011; 134 (15): 127-130 (in Russian).
16. Malov A.M., Sibiriyakov V.K., Kashuro V.A., Shemaev M.E., Schegholikhin D.K. Method for determination of mercury in biological materials. Patent for invention RU 2696958 (in Russian).
17. Kashuro V.A., Dolgo-Saburov V.B., Dagaev S.G., Batotsyrenova E.G., Kubarskaya L.G., Aksenov V.V. Study of the role of the antioxidant system and lipid peroxidation in the pathogenesis of thiopental coma. Chemical and biological safety. 2012; 3-7 (in Russian).
18. Karpishchenko A.I., ed. Medical laboratory technology: a guide to clinical laboratory diagnostics. V.1. M.: GEOTAR-Media; 2012 (in Russian).
19. Kashuro V.A., Glushkov S.I., Karpishchenko A.I., Novikova T.M., Minaeva L.V., Glushkova T.I. et al. The state of the glutathione system in the tissues of parenchymal organs of laboratory animals with repeated administration of cyclophosphamide. Nephrology. 2006; 10: 82-86 (in Russian).

REFERENCES:

20. Malov A.M., Sibiryakov V.K., Semenov E.V. The effect of mercury on the content of free SH-groups in the blood plasma of rats and humans. *Toxicological Bulletin*. 2012; 3 (114): 20-24 (in Russian).
21. Kashuro V.A., Karpishchenko A.I., Kutsenko S.A., Glushkov S.I. The possibility of using the definition of indicators of the glutathione system in the laboratory diagnosis of complications of course treatment with cyclophosphamide. *Clinical laboratory diagnostics*. 2002; (10): 43 (in Russian).
22. Polushin Yu.S., Levshankov A.I., Lakhin R.E., Belozerova L.A., Ketskalo M.V. New possibilities for using the thiol antioxidant analyzer to evaluate the antioxidant system in severe patients and its further improvement. *Scientific works of AMTN*. 1996; 1: 210 - 216. (in Russian).
23. Sears M.E. Chelation: Harnessing and enhancing heavy metal detoxification – a review. *The Scientific World Journal*. 2013; 13.
24. Ynalvez R., Gutierrez J., Gonzalez-Cantu H. Mini-review: toxicity of mercury as a consequence of enzyme alteration. *Biometals*. 2016; 5: 781-788.
25. Farina M., Rocha J.B., Aschner M. Mechanisms of methylmercury-induced neurotoxicity: evidence from experimental studies. *Life Sci*. 2011; 15-16: 555-563.
26. Ishii T., Mann G.E. Redox status in mammalian cells and stem cells during culture in vitro: critical roles of Nrf2 and cystine transporter activity in the maintenance of redox balance. *Redox Biol*. 2014; 2:786-794.
27. Keum Y.-S., Choi B.Y. Molecular and Chemical Regulation of the Keap1-Nrf2 Signaling Pathway. *Molecules*. 2014; 7: 10074-10089.

E.G. Batotsyrenova^{1,2}, O.A. Vakunenkov¹, E.A. Zolotoverkhaya¹, V.A. Kashuro¹, T.A. Kostrova¹, L.G. Kubarskaya¹, N.V. Lapina¹, K.M. Shchepetkova¹

INDICATORS OF THE ANTIOXIDANT SYSTEM IN THE LONG-TERM PERIOD AFTER ACUTE MERCURY NITRATE POISONING IN THE EXPERIMENT

¹Institute of Toxicology of the Federal Medical Biological Agency, 192019, Saint Petersburg, Russian Federation

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, RF Ministry of Health, 194100, Saint Petersburg, Russian Federation

The article presents experimental data on the state of the antioxidant system in red blood cells of white outbred rats 1 and 3 months after acute mercury nitrate poisoning with a semilethal dose. It has been established that this form of intoxication is accompanied by pronounced changes in the state of the antioxidant defense system in erythrocytes of poisoned animals (a decrease in the concentration of reduced glutathione, a decrease in the activity of superoxide dismutase and glutathione peroxidase, and an increase in the concentration of lipid peroxidation products).

It has been shown that the mercury content in the blood of experimental animals remains elevated during the entire study period.

The results obtained indicate the importance of impaired functioning of the antioxidant system in the implementation of long-term consequences of acute mercury poisoning. The reasons for the occurrence of these biochemical shifts and their role in the development of the long-term cytotoxic effects of mercury nitrate are discussed.

Keywords: *mercury nitrate, glutathione, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, malondialdehyde.*

Quote: E.G. Batotsyrenova, O.A. Vakunenkov, E.A. Zolotoverkhaya, V.A. Kashuro, T.A. Kostrova, L.G. Kubarskaya, N.V. Lapina, K.M. Shchepetkova. Indicators of the antioxidant system in the long-term period after acute mercury nitrate poisoning in the experiment. *Toxicological Review*. 2020; 2: 35-40.

Материал поступил в редакцию 13.04.2020 г.

