

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

К.М. Щепеткова¹, Т.А. Кострова²

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская набережная, д. 7/9, г. Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация, +7 (812) 328-97-03, e-mail: tesh_07@inbox.ru

²ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», ул. Бехтерева, д. 1, г. Санкт-Петербург, 192019, Российская Федерация, +7 (812) 365-06-80, e-mail: tasia.pcma.le4@mail.ru.

Резюме. Важной проблемой современной медицины остается выяснение механизмов формирования поражений в отдаленном периоде при воздействии ртути. 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 и фармакологической коррекции унитиолом. 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). Содержание ртути в крови экспериментальных животных остается повышенным на протяжении всего срока исследования. Полученные результаты указывают на существенную значимость нарушений функционирования антиоксидантной системы в реализации отдаленных последствий острых отравлений ртутью. Введение унитиола устраняло выявленный дисбаланс антиоксидантной системы за счет активации ее ферментативного звена и снижения активности перекисного окисления липидов.

Ключевые слова: нитрат ртути, унитиол, глутатион, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, малоновый диальдегид.

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

K.M. Shchepetkova¹, Kostrova T.A.²

¹*Federal State budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State University»*

²*«Institute of Toxicology» of Federal Medico-Biological Agency of Russia*

Summary. An important problem of modern medicine is the elucidation of the mechanisms of the formation of lesions in the remote period when exposed to mercury. The article presents experimental data on the state of the antioxidant system in erythrocytes of white outbred rats 1 and 3 months after acute poisoning with mercury nitrate at a half-lethal dose and pharmacological correction with unitiol. It was found that this form of intoxication is accompanied by pronounced changes in the state of the antioxidant defense system in the erythrocytes of poisoned animals (a decrease in the concentration of reduced glutathione, a decrease in the activity of superoxide dismutase and glutathione peroxidase, an increase in the concentration of lipid peroxidation products). The content of mercury in the blood of experimental animals remains elevated throughout the study period. The results obtained indicate the significant importance of impaired functioning of the antioxidant system in the implementation of the remote consequences of acute mercury poisoning. The introduction of unitiol eliminated the revealed imbalance of the antioxidant system due to the activation of its enzymatic link and a decrease in the activity of lipid peroxidation.

Key words: mercury nitrate, unitiol, glutathione, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, malondialdehyde.

Введение

Ртуть – один из наиболее токсичных металлов, относится к 1 классу опасности [1, 2]. В настоящее время острые отравления этим металлом при воздействии больших доз ртути встречаются достаточно редко и их большая часть связана с несчастными случаями (авариями, пожарами в ртутных рудниках, повреждениями оборудования и емкостей, содержащих ртуть и т.д.). Хорошо известна эпидемия отравлений в Японии, причиной которой был выброс ртутьсодержащих отходов в залив Минамата и употребление жителями провинции зараженных морепродуктов и рыбы. Трагедия в Ираке 1960 года и 70-х годов, повлекшая многочисленные жертвы, была связана с употреблением в пищу обработанного ртутными фунгицидами зерна [3]. Описаны случаи введения ртути как пероральным, так и парентеральным путем с суицидной целью [4].

Механизмы патогенеза поражения ртутью внутренних органов изучались, в основном, после острых или хронических воздействий [5-8]. На этом фоне значительно меньше внимания уделялось исследованию отдаленных эффектов острой ртутной интоксикации и ее фармакологической коррекции [9]. Недостаточность информации о патогенезе отдаленных последствий ртутной интоксикации, относительно невысокая эффективность существующих методов фармакологической 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, в связи с тем, что период полувыведения ртути в зависимости от пути поступления и места депонирования варьирует от нескольких дней до нескольких месяцев (в среднем около 60 суток) [10]. Наиболее медленно выводится яд, попавший в мозг, период полувыведения из которого может растягиваться на много лет [11].

В основе реализации цитотоксических эффектов многих ксенобиотиков, в том числе и ртути лежит нарушение тиолового статуса клетки (т.е. суммарного количества SH-групп, связанных с белком и свободных сульфгидрильных групп), что сопровождается развитием оксидативного стресса, окислением липидов мембран, нарушением функции митохондрий и изменениями метаболизма гема [12]. Непосредственное участие в защите клетки от повреждающего действия свободных радикалов принимает антиоксидантная система (АОС), которая участвует в процессах репарации поврежденных макромолекул [13]. Таким образом, изучение показателей данной цитопротекторной системы в отдаленный период после острого ртутного отравления и применения препаратов фармакологической коррекции представляет несомненную актуальность [14].

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 и фармакологической коррекции унитиолом.

Материалы и методы

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 три группы – контрольную и две опытных. Животным из первой опытной группы вводили нитрат ртути внутривентрикулярно однократно в дозе 26 мг/кг массы животного (0,5 мл водного раствора/100 г массы). Животным из второй опытной группы на следующий день после введения нитрата ртути проводили фармакологическую коррекцию унитиолом в дозе 0,2 мл/кг внутривентрикулярно в 1-день, 0,12 мл/кг в последующие 5 дней. Животным контрольной группы был введен внутривентрикулярно физиологический раствор (0,5 мл/100 г массы). Количество животных в каждой группе составляло 6 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 [15-17].

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-HCl буфер с pH 7,6 в соотношении 1:9. Полученный гемолизат использовали для определения биохимических показателей антиоксидантной системы: концентрации восстановленного глутатиона (ВГ), малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), активности супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГП), глутатион-S-трансферазы (ГТ) и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) [18]. Расчет концентрации субстратов и активности ферментов производили на грамм гемоглобина, концентрацию которого определяли гемоглобинцианидным методом [19]. 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. Применение унитиола приводило к достоверному снижению содержания ртути в крови по сравнению с группой без фармкоррекции на 13,7%. Через 3 месяца после интоксикации сохранялось статистически незначимое повышение содержания ртути в крови первой опытной группы животных по сравнению с контрольной группой животных. Применение унитиола сопровождалось незначительным снижением концентрации ртути по сравнению с группой без фармкоррекции (таблица 1).

Таблица 1

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

Группы животных	Срок исследования	
	1 месяц	3 месяца
Контроль	5,1±0,5	5,3±0,4
Ртуть	7,3±0,4*	6,5±0,4
Ртуть+унитиол	6,3±0,2#	6,1±0,4
* – достоверно по сравнению с контрольной группой (при $p \leq 0,05$; критерий Манна-Уитни) # – достоверно по сравнению с группой без фармкоррекции (при $p \leq 0,05$; критерий Манна-Уитни)		

Проведенное экспериментальное исследование позволило установить, что введение исследуемого нейротоксиканта сопровождалось выраженными изменениями показателей АОС, свидетельствующее об участии системы антиоксидантной защиты в поддержании гомеостаза и патогенезе последствий тяжелых отравлений нейротропными веществами. Через 1 месяц после интоксикации у экспериментальных животных были выявлены значимые повреждения липидов по свободнорадикальному механизму, о чем свидетельствует накопление в гемолизате эритроцитов, как начальных продуктов ПОЛ – ДК, так и вторичных – МДА (таблица 2). После интоксикации нитратом ртути достоверно возросла 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 группе животных без фармакоррекции отмечалось снижение активности СОД на 22,4% и активности глутатионпероксидазы на 11,9% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Два других фермента, глутатионтрансфераза и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, принимающие активное участие в ликвидации последствий усиления процессов свободно-радикального окисления, в ситуации ртутной интоксикации практически не изменяли уровень своей активности.

Таблица 2

Показатели АОС и ПОЛ через 1 месяц после отравления нитратом ртути

Исследованные параметры	Группы животных		
	Контроль	Ртуть	Ртуть + Унитиол
ВГ, мкмоль/gHb	10,3±0,6	10,7±0,4	9,0±0,6
МДА, нмоль/gHb	32,1±0,6	42,4±2,0*	37,9±2,4*
ДК, нмоль/gHb	0,89±0,03	1,04±0,04*	0,93±0,03#
СОД, U/gHb	2821,6±194,7	2188,8±160,6*	1982,6±425,3
ГТ, U/gHb	187,6±18,9	156,9±17,0	137,6±13,6*
ГП, U/gHb	36,2±1,3	31,9±1,0*	36,3±0,8#
Г-6-ФДГ, U/gHb	19,6±0,7	20,0±1,3	17,2±3,5
* – достоверно по сравнению с контрольной группой (при $p \leq 0,05$; критерий Манна-Уитни)			
# – достоверно по сравнению с группой без фармакоррекции (при $p \leq 0,05$; критерий Манна-Уитни)			

Применение унитиола приводило к снижению в гемолизате эритроцитов содержания продуктов перекисного окисления липидов. По сравнению с группой без фармакологической коррекции концентрация ДК достоверно снижалась на 10,6%. У животных данной группы содержание МДА по сравнению с контрольной группой было выше на 23,7% ($p < 0,05$). Активность глутатионпероксидазы достоверно возрастала на 13,8% по сравнению с группой без фармакоррекции и не отличалась от показателей с контрольной группы. Активность глутатионтрансферазы по сравнению с контрольной группой снижалась на 26,7% ($p < 0,05$). СОД и Г-6-ФДГ практически не изменяли уровень своей активности по сравнению с группой контроля и группой без фармакоррекции.

Результаты исследований показателей системы АОЗ и процессов ПОЛ у животных, перенесших острое тяжелое отравление нитратом ртути, через 3 месяца после интоксикации представлены в таблице 3.

Анализ полученных данных показал, что через 3 месяца после острого однократного отравления нитратом ртути сохраняются явления дисбаланса системы антиоксидантной защиты.

Через 3 месяца после интоксикации нитратом ртути в группе животных без фармакологической коррекции достоверно возрастала концентрация ДК на 19,5% по

сравнению с контрольной группой. Значимого снижения активности СОД и ГТ, наблюдаемых 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 данного фермента. Следствием пониженной активности ГП явилась активация процессов липопероксидации, что согласуется с полученными экспериментальными данными. Также у животных данной группы выявлено достоверное снижение концентрации ВГ на 22,4% по сравнению с контрольными животными. Интенсивное превращение в дисульфид восстановленного глутатиона в результате восстановления гидроперекисей приводит к снижению, как концентрации последнего, так и соотношения GSH/GSSG, что является одним из признаков окислительного стресса в эукариотических клетках [20, 21]. Также известно, что снижение концентрации восстановленного глутатиона является маркером воздействия токсикантов, которые связывают белковые и небелковые SH-группы [22].

Таблица 3

Показатели АОС и ПОЛ через 3 месяца после отравления нитратом ртути

Исследованные параметры	Группы животных		
	Контроль	Ртуть	Ртуть + Унитиол
ВГ, мкмоль/gHb	9,8±0,7	7,6±0,3*	9,8±1,0#
МДА, нмоль/gHb	31,9±2,2	32,2±1,9	32,4±4,9
ДК, нмоль/gHb	1,28±0,08	1,53±0,08*	1,68±0,14*
СОД, U/gHb	2626,8±164,3	2601,6±92,0	3379,6±157,2*#
ГТ, U/gHb	235,2±35,0	256,4±14,0	217,4±23,4
ГП, U/gHb	36,4±3,3	33,6±0,5*	38,3±1,2#
Г-6-ФДГ, U/gHb	19,2±2,5	24,7±3,2	26,8±1,3*
* – достоверно по сравнению с контрольной группой (при $p \leq 0,05$; критерий Манна-Уитни) # – достоверно по сравнению с группой без фармакоррекции (при $p \leq 0,05$; критерий Манна-Уитни)			

В группе животных, которым вводился унитиол, наблюдалось повышение концентрации ВГ на 28,9% по сравнению с группой без фармакологической коррекции ($p < 0,05$). Концентрация ДК была достоверно выше на 31,3% по сравнению с контрольной группой. Активность СОД также была статистически значимо выше по сравнению с группой без фармакоррекции на 29,9% и на 28,7% по сравнению с контрольной группой.

Активность глутатионпероксидазы достоверно возростала на 14,0% по сравнению с группой без фармакоррекции. Активность Г-6-ФДГ по сравнению с контрольной группой возростала на 39,6% ($p < 0,05$).

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 достоверный рост активности данного фермента на фоне введения унитиола, что следует рассматривать как ответную реакцию организма на повышенные потребности клетки в восстановленной форме глутатиона.

Заключение

Полученные результаты подтверждают участие нарушений гомеостаза антиоксидантной системы в патогенезе отдаленных последствий острых отравлений ртутью. К возможным цитотоксическим эффектам воздействия ртути могут приводить различные токсикодинамические процессы. Интоксикация ртутью сопровождается накоплением активных форм кислорода и развитием оксидативного стресса за счёт вытеснения из белков и ферментов редокс-активных металлов (железа и меди) [23]. Одним из механизмов формирования оксидативного стресса также считается ингибирование селен-содержащих ферментов, в том числе глутатионпероксидазы и тиоредоксинредуктазы, являющихся важными компонентами в системе антиоксидантной и антиперекисной защиты клетки [24-26].

Острые отравления ртутью, как и другими ксенобиотиками, способны инициировать изменения в митохондриальном структурно-метаболическом комплексе, вызывая деполяризацию внутренней мембраны митохондрий с последующим накоплением перекиси водорода [24]. На фоне повреждения митохондрий, накопления в них перекиси водорода и выхода цитохрома С происходит инициация апоптоза [27]. Это согласуется с данными об активации каспаз в отдаленный период после острой интоксикации депримирующими агентами [28, 29]. В формировании отдаленных последствий интоксикации ртутью принимает участие способность токсиканта ингибировать многие ферменты эндотелия и стенки сосудов: Na^+, K^+ -АТФ-азы, Ca^{2+} -АТФ-азы, NO-синтазы и др. [24, 30-32]. Фармакологическая коррекция унитиолом, направленная на связывание ионов ртути, устраняла выявленный дисбаланс АОС за счет активации ее ферментативного звена и снижения активности перекисного окисления липидов. Активация процессов ПОЛ, выявленная через 3 месяца после отравления,

свидетельствует о необходимости проведения повторных курсов лечения унитиолом для элиминации аккумулированной в организме ртути.

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. Т.47. №2. С.16-19.
2. Малов А.М., Александрова М.Л. Медико-экологические аспекты ртутной контаминации в условиях мегаполиса // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2009. Т.10. С.102-112.
3. Шилов В.В., Чашин В.П., Великова В.Д., Полозова Е.В., Константинов Р.В. Острые и хронические отравления ртутью (клиническая картина, диагностика, профилактика, лечение, экспертиза). СПб.; 2006, 40 с.
4. 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. С.44-48.
5. Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. Острые отравления у взрослых и детей. М.: Эксмо; 2009.
6. Carocci A., Rovito N., Sinicropi M.S., Genchi G. Mercury toxicity and neurodegenerative effects // Rev. Environ. Contam. Toxicol. 2014. Vol. 229. P. 1-18.
7. Лахман О.Л., Колесов В.Г., Андреев О.К. и др. Проблемы профессиональной нейроиноксикации в современных условиях // Бюл. науч. совета «Медико-экологические проблемы работающих». 2003. С.38-39.
8. Елаева Н.Л., Иваненко А.А., Кашуро В.А., Малов А.М., Семенов Е.В., Сибиряков В.К. Динамика накопления кадмия и содержания металлотионеинов в крови крыс при раздельном и совместном введении с солями свинца и ртути // Здоровье и окружающая среда. 2012. №21. С.360-365.
9. Батоцыренова Е.Г., Кострова Т.А., Щепеткова К.М., Золотоверхая Е.А., Степанов С.В., Кашуро В.А. Оценка отдаленных последствий острых тяжелых отравлений нейротоксикантами // Медицина: теория и практика. 2019. Т.4, №5. С.81-82.
10. Соседова Л.М. Научно-методические основы моделирования ртутной токсической энцефалопатии // Токсикологический вестник. 2010. №1. С.21-25.
11. Opitz H., Schweinsberg F., Grossmann T., Wendt-Gallitelli M.F., Meyermann R. Demonstration of mercury in the human brain and other organs 17 years after metallic mercury exposure // Clin. Neuropathol. 1996. Vol. 15. № 3. P. 139-144.

12. Кашуро В.А., Глушков С.И., Куценко С.А. и др. Состояние системы глутатиона в тканях печени крыс при острых отравлениях циклофосфаном // Токсикологический вестник. 2003. № 4. С. 25-30.
13. Кашуро В.А. Патогенетическое и диагностическое значение системы глутатиона в оценке цитотоксического действия противоопухолевых препаратов: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. СПб.; 2009.
14. Вакуненко О.А., Кашуро В.А., Лапина Н.В., Батоцыренова Е.Г., Краснов К.А., Мелихова М.В. Фармакологическая коррекция отдаленных последствий тяжелого отравления нитратом ртути // В книге: Промышленная медицина: вопросы профилактики, диагностики, лечения и реабилитации. Материалы научно-практической конференции, посвященной 70-летию Клинической больницы №85 ФМБА. 2018. С. 181-182.
15. Соловьев Н.Д., Иваненко Н.Б., Иваненко А.А., Кашуро В.А. Определение микроэлементов в биологических жидкостях методом ААСЭТА с Зеэмановской коррекцией фона // Вестник ОГУ. 2011. №15 (134). С.127-130.
16. Малов А.М., Сибиряков В.К., Кашуро В.А. и др. Способ определения ртути в биологических материалах. Патент на изобретение RU 2696958.
17. Зубакина Е.А., Иваненко Н.Б., Столярова Н.В. и др. Прямое определение содержания ртути и свинца в крови беременных женщин и влияние их уровня на возникновение потерь беременности ранних сроков // Токсикологический вестник. 2019. № 6(159). С. 56-61.
18. Кашуро В.А., Долго-Сабуров В.Б., Дагаев С.Г. и др. Изучение роли антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов в патогенезе тиопенталовой комы // Химическая и биологическая безопасность. 2012. №S. С.3-7.
19. Карпищенко А.И., ред. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике. Т.1. М.:ГЭОТАР-Медиа; 2012.
20. Кашуро В.А., Глушков С.И., Карпищенко А.И. и др. Состояние системы глутатиона в тканях паренхиматозных органов лабораторных животных при повторном введении циклофосфана // Нефрология. 2006. Т.10. №4. С.82-86.
21. 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. Vol. 3. №114. С. 20-24.
22. Кашуро В.А., Карпищенко А.И., Куценко С.А. и др. Возможность использования определения показателей системы глутатиона в лабораторной диагностике осложнений курсового лечения циклофосфаном // Клиническая лабораторная диагностика. 2002. №10. С. 43.

23. Farina M., Rocha J.B., Aschner M. Mechanisms of methylmercury-induced neurotoxicity: evidence from experimental studies // *Life Sci.* 2011. № 15-16. P. 555–563.
24. Ynalvez R., Gutierrez J., Gonzalez-Cantu H. Mini-review: toxicity of mercury as a consequence of enzyme alteration // *Biometals.* 2016. №5. P. 781–788.
25. Батоцыренова Е.Г., Кострова Т.А., Жилиева Е.Х., Кашуро В.А. Изменение показателей антиоксидантной системы при остром тяжелом отравлении тиопенталом натрия в отдаленный период в условиях десинхроноза // В сборнике: Окислительный стресс в психиатрии и неврологии. Всероссийская конференция с международным участием. 2016. С. 19-20
26. Батоцыренова Е.Г., Вакуненко О.А., Золотоверхая Е.А. и др. Показатели антиоксидантной системы в отдаленный период после острого отравления нитратом ртути в эксперименте // *Токсикологический вестник.* 2020. № 2 (161). С. 36-41.
27. Kim S. H., Sharma R.P. Mercury-induced apoptosis and necrosis in murine macrophages: role of calcium-induced reactive oxygen species and p38 mitogen-activated protein kinase signaling // *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2004. Vol. 196. №1. P. 47-57.
28. Швецов А.В., Дюжикова Н.А., Савенко Ю.Н. и др. Влияние экспериментальной комы на экспрессию белка bcl-2 и каспаз-3, 9 в мозге крыс // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2015. Т.160. №8. С. 178-181.
29. Кострова Т.А. Экспериментальная оценка изменений нейротрофических и апоптотических факторов в реализации отдаленных последствий острого тяжелого отравления тиопенталом натрия // *Токсикологический вестник.* 2019. № 5 (158). С. 49-53.
30. Kozlowski H., Kolkowska P., Watly J., Krzywoszynska K., Potocki S. General aspects of metal toxicity // *Curr. Med. Chem.* 2014. Vol. 21. №33. P. 3721-3740.
31. Батоцыренова Е.Г. Влияние эндогенных и экзогенных модификаторов на активность Na^+, K^+ -АТФ-азы: Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук. СПб., 2005.
32. Вакуненко О.А., Кашуро В.А., Лапина Н.В., Гайкова О.Н., Иваненко Н.Б., Дробышев Е.Ю. Патоморфологические изменения как показатели развития последствий тяжелого отравления нитратом ртути // *Известия Российской Военно-медицинской академии.* 2017. Т. 36. № 2 S1. С. 39-40.

References.

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. Medical and environmental aspects of mercury contamination in a metropolis. Medline.ru. Russian Biomedical Journal. 2009; 10: 102-112. [in Russian]
3. 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]
4. 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]
5. Luzhnikov EA, Sukhodolova G.N. Acute poisoning in adults and children. M.: Eksmo; 2009. [in Russian]
6. Carocci A., Rovito N., Sinicropi M.S., Genchi G. Mercury toxicity and neurodegenerative effects // Rev. Environ. Contam. Toxicol. 2014. Vol. 229. P. 1-18.
7. Lakhman O.L., Kolesov V.G., Andreeva O.K. et al. Problems of professional neurointoxication in modern conditions: Bull. scientific Council "Medical and environmental problems of workers". 2003. P. 38-39. [in Russian]
8. Elaeva N.L., Ivanenko A.A., Kashuro V.A., Malov A.M., Semenov E.V., Sibiryakov V.K. Dynamics of the accumulation of cadmium and the content of metallothioneins in the blood of rats with separate and joint administration with lead and mercury salts // Health and Environment. 2012. №21. P.360-365. [in Russian]
9. Batotsyrenova E.G., Kostrova T.A., Schepetkova K.M., Zolotverkhaya E.A., Stepanov S.V., Kashuro V.A. Assessment of the long-term consequences of acute severe poisoning with neurotoxics // Medicine: theory and practice. 2019. Vol. 4. №S. P.81-82. [in Russian]
10. Sosedova L.M. Scientific and methodological foundations for modeling mercury toxic encephalopathy // Toxicological Bulletin. 2010. №1. P. 21-25. [in Russian]
11. Opitz H., Schweinsberg F., Grossmann T., Wendt-Gallitelli M.F., Meyermann R. Demonstration of mercury in the human brain and other organs 17 years after metallic mercury exposure // Clin. Neuropathol. 1996. Vol. 15. №3. P. 139-144.
12. Kashuro V.A., Glushkov S.I., Kutsenko S.A. et al. The state of the glutathione system in the liver tissues of rats in acute poisoning with cyclophosphamide // Toxicological Vestnik. 2003. №4. P. 25-30. [in Russian]
13. Kashuro V.A. Pathogenetic and diagnostic value of the glutathione system in assessing the cytotoxic effect of anticancer drugs: Author's abstract. dis Dr. med. sciences. SPb .; 2009. [in Russian]

14. Vakunenkova O.A., Kashuro V.A., Lapina N.V., Batotsyrenova E.G., Krasnov K.A., Melikhova M.V. Pharmacological correction of the long-term consequences of severe poisoning with mercury nitrate // In the book: Industrial medicine: issues of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation. Materials of the scientific-practical conference dedicated to the 70th anniversary of the Clinical Hospital № 85 FMBA. 2018. P. 181-182. [in Russian]
15. Soloviev N.D., Ivanenko N.B., Ivanenko A.A., Kashuro V.A. Determination of trace elements in biological fluids by the AASETA method with Zeeman background correction // Vestnik OSU. 2011. №15 (134). P. 127-130. [in Russian]
16. Malov A.M., Sibiryakov V.K., Kashuro V.A. and other Method for the determination of mercury in biological materials. Invention patent RU 2696958. [in Russian]
17. Zubakina E.A., Ivanenko N.B., Stolyarova N.V. and others. Direct determination of the content of mercury and lead in the blood of pregnant women and the effect of their level on the occurrence of early pregnancy loss // Toxicological Bulletin. 2019. №6 (159). P. 56-61. [in Russian]
18. Kashuro V.A., Dolgo-Saburov V.B., Dagaev S.G. et al. Study of the role of the antioxidant system and lipid peroxidation in the pathogenesis of thiopental coma // Chemical and biological safety. 2012. №S. P.3-7. [in Russian]
19. Karpishchenko A.I., ed. Medical laboratory technology: a guide to clinical laboratory diagnosis. Vol. 1. M.: GEOTAR-Media; 2012. [in Russian]
20. Kashuro V.A., Glushkov S.I., Karpishchenko A.I. et al. State of the glutathione system in the tissues of the parenchymal organs of laboratory animals with repeated administration of cyclophosphamide // Nephrology. 2006. Vol. 10. № 4. P. 82-86. [in Russian]
21. 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. Vol. 3. №114. P. 20-24. [in Russian]
22. Kashuro V.A., Karpishchenko A.I., Kutsenko S.A. and others. The possibility of using the determination of indicators of the glutathione system in laboratory diagnostics of complications of the course treatment with cyclophosphamide // Clinical laboratory diagnostics. 2002. №10. P. 43. [in Russian]
23. Farina M., Rocha J.B., Aschner M. Mechanisms of methylmercury-induced neurotoxicity: evidence from experimental studies // Life Sci. 2011. № 15-16. P. 555–563.
24. Ynalvez R., Gutierrez J., Gonzalez-Cantu H. Mini-review: toxicity of mercury as a consequence of enzyme alteration // Biometals. 2016. №5. P. 781–788.
25. Batotsyrenova E.G., Kostrova T.A., Zhilyaeva E.Kh., Kashuro V.A. Changes in the indicators of the antioxidant system in acute severe poisoning with sodium thiopental in the

long-term period under conditions of desynchronosis // In the collection: Oxidative stress in psychiatry and neurology. All-Russian conference with international participation. 2016. P. 19-20. [in Russian]

26. Batotsyrenova E.G., Vakunenkova O.A., Zolotoverhaya E.A. and other Indicators of the antioxidant system in the remote period after acute poisoning with mercury nitrate in the experiment // Toxicological Bulletin. 2020. №2(161). P. 36-41. [in Russian]

27. Kim S. H., Sharma R.P. Mercury-induced apoptosis and necrosis in murine macrophages: role of calcium-induced reactive oxygen species and p38 mitogen-activated protein kinase signaling // Toxicology and Applied Pharmacology. 2004. Vol. 196. №1. P. 47-57.

28. Shvetsov A.V., Dyuzhikova N.A., Savenko Yu.N. et al. The effect of experimental coma on the expression of bcl-2 and caspase-3, 9 proteins in the rat brain // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2015. Vol.160. №8. P. 178-181. [in Russian]

29. Kostrova T.A. Experimental assessment of changes in neurotrophic and apoptotic factors in the implementation of long-term consequences of acute severe poisoning with sodium thiopental // Toxicological Bulletin. 2019. №5(158). P. 49-53. [in Russian]

30. Kozłowski H., Kolkowska P., Watly J., Krzywoszynska K., Potocki S. General aspects of metal toxicity // Curr. Med. Chem. 2014. Vol. 21. №33. P. 3721-3740.

31. Batotsyrenova E.G. Influence of endogenous and exogenous modifiers on the activity of Na^+, K^+ -ATP-ase: Dissertation for the degree of candidate of biological sciences. SPb., 2005. [in Russian]

32. Vakunenkova O.A., Kashuro V.A., Lapina N.V., Gaikova O.N., Ivanenko N.B., Drobyshev E.Yu. Pathomorphological changes as indicators of the development of the consequences of severe poisoning with mercury nitrate // Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2017. Vol. 36. № 2(S1). P. 39-40. [in Russian]