

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13225-34>

Научная статья

АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА И ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ В ЭРИТРОЦИТАХ КРЫС ПРИ НИЗКОДОЗОВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ АЦЕТАТОМ РТУТИ

© К.М. Щепеткова¹, Е.Г. Батоцыренова^{1,2}, Л.А. Литвиненко¹, Н.П. Раменская¹, В.А. Кашуро^{1,3,4}¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;² Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия;³ Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия;⁴ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Щепеткова К.М., Батоцыренова Е.Г., Литвиненко Л.А., Раменская Н.П., Кашуро В.А. Антиоксидантная система и перекисное окисление липидов в эритроцитах крыс при низкодозовом воздействии ацетатом ртути // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 2. – С. 25–34. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13225-34>

Актуальность. Низкодозовое воздействие ртутных соединений на организм человека в течение продолжительного времени приводит к накоплению токсиканта в тканях, нанося ущерб здоровью. Ртуть может передаваться внутриутробно плоду через плаценту или ребенку через грудное молоко. Эритроциты являются предпочтительным местом для накопления ртути, превышая в 20 раз концентрацию в плазме крови. Они обладают мощной антиоксидантной защитой. Система антиоксидантной защиты клетки играет важную роль в поддержании постоянства параметров внутренней среды. При кажущейся обширности исследований антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов изменения после подострых отравлений тяжелыми металлами изучены недостаточно.

Цель – изучение изменений показателей антиоксидантной системы в эритроцитах крыс линии Вистар при подостром отравлении ацетатом ртути.

Материалы и методы. Через 30 и 44 дня после введения ацетата ртути в дозе 4 мг/кг в гемолизате эритроцитов крови крыс определяли показатели антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов.

Результаты. Введение ацетата ртути в течение 30 дней значимо увеличивало активность супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и снижало активность глутатионтрансферазы. Отмечалось увеличение содержания диеновых конъюгатов. Через 14 дней после окончания введения токсиканта сохраняется дисбаланс ферментативного звена антиоксидантной системы. Выявлено увеличение концентраций диеновых конъюгатов и малонового диальдегида.

Заключение. Полученные данные демонстрируют нарушение антиоксидантного равновесия в эритроцитах после 30-дневного введения ацетата ртути в дозе 4 мг/кг. Через 14 дней после окончания введения токсиканта изменения ферментативного звена антиоксидантной системы сохраняются. Установлена интенсификация процессов липопероксидации мембран эритроцитов. В отсроченный период после отравления сохраняется тенденция нарушения баланса антиоксидантной системы эритроцитов и усиление интенсивности процессов перекисного окисления липидов.

Ключевые слова: антиоксидантная система эритроцитов; перекисное окисление липидов; ацетат ртути; подострое отравление.

Поступила: 28.02.2022

Одобрена: 23.03.2022

Принята к печати: 29.04.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13225-34>
Research Article

ANTIOXIDANT SYSTEM AND LIPID PEROXIDATION IN RAT ERYTHROCYTES UNDER LOW-DOSE EXPOSURE TO MERCURY ACETATE

© Kristina M. Shchepetkova¹, Ekaterina G. Batotsyrenova^{1,2}, Lyubov A. Litvinenko¹, Natalia P. Ramenskaya¹, Vadim A. Kashuro^{1,3,4}

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

² Golikov Research Clinical Center of Toxicology, Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russia;

³ Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Shchepetkova KM, Batotsyrenova EG, Litvinenko LA, Ramenskaya NP, Kashuro VA. Antioxidant system and lipid peroxidation in rat erythrocytes under low-dose exposure to mercury acetate. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(2):25-34. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13225-34>

BACKGROUND: Low-dose exposure of mercury compounds to the human body for a long time leads to the accumulation of a toxicant in tissues, causing damage to health. Mercury can be delivered to a developing fetus through the placenta or to an infant through breast milk. Erythrocytes are the preferred cell for mercury accumulation, reaching a concentration 20 times higher than the concentration in blood plasma. Erythrocytes have powerful antioxidant protection. The antioxidant protection system of the cell plays an important role in maintaining of homeostasis in the cell. Despite of the apparent vastness of researches of the antioxidant system and lipid peroxidation, changes after subacute poisoning with heavy metals have not been sufficiently studied.

AIM: Study changes in biochemical parameters in Wistar rats erythrocytes with subacute poisoning with mercury acetate.

MATERIALS AND METHODS: 30 days and 44 days after the administration of mercury acetate at a dose of 4 mg/kg in the hemolysate of red blood cells of rats, the indicators of the antioxidant system and lipid peroxidation were determined.

RESULTS: The administration of mercury acetate for 30 days significantly increased the activity of SOD, GP and reduced the activity of GT. An increase of DC concentration was noted. 14 days after the end of the injection of the toxicant, the imbalance of the AOS enzyme link persists. An increase of DC and MDA concentrations was revealed.

CONCLUSIONS: The data obtained demonstrate a violation of the antioxidant balance in erythrocytes after a 30-day administration of mercury acetate. 14 days after the end of the injection of the toxicant, changes in the enzyme link of AOS persist. Intensification of the processes of lipoperoxidation of erythrocyte membranes has been established. In the delayed period after poisoning, there is a tendency to disturbance the balance of AOS of erythrocytes, the intensity of LPO processes increases.

Keywords: antioxidant system of erythrocytes; lipid peroxidation; mercury acetate; subacute poisoning.

Received: 28.02.2022

Revised: 23.03.2022

Accepted: 29.04.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Существенным фактором, влияющим на продолжительность и качество жизни человека, является воздействие на него химических соединений. Один из наиболее распространенных тяжелых металлов, влияющий на организм человека, — ртуть. Существуют разные химические формы ртути: элементарная, органическая и неорганическая [16]. Каждая форма ртути различна по степени своей токсичности и отличается механизмом воздействия и распределения в организме человека [17]. Основные источники поступления низких доз ртути в организм человека — это вода [18, 23], морепродукты [19], продукты питания из Юго-Восточной Азии, выращиваемые с использованием ртутьсодержащих фунгицидов. Множественные свойства ртути обеспечили ее обширное использование в самых разнообразных отраслях промышленности. Соединения ртути используются при изготовлении термометров, люминесцентных ламп, в металлургии, сельском хозяйстве и медицине при производстве лекарственных препаратов [20].

Представляемое как безопасное для организма человека низкодозовое воздействие ртутных соединений в течение продолжительного времени приводит к накоплению токсиканта в тканях, вызывая поражение центральной нервной системы, почек и печени. Плод и дети особенно восприимчивы к воздействию ртути из-за незрелости систем организма, а также быстрого роста и развития [24]. Показано, что неорганическая ртуть способна проникать через плацентарный барьер и вызывать изменения у плода [24]. Токсикант может передаваться от матери к ребенку не только через плаценту, но и через грудное молоко [21]. Сообщается о нарушениях когнитивных функций, проблемах с дыханием, сердечно-сосудистых заболеваниях у детей, подвергшихся предположительно безопасному воздействию ртути [12].

Биологическая активность ртути определяется ее высоким сродством к функциональным группам молекул органических соединений, в особенности белков. Так, связываясь с сульфгидрильными группами, ртуть способна инактивировать многочисленные ферментативные реакции [9]. Снижение активности ферментов влечет за собой нарушение белкового, липидного и углеводного обмена, угнетение дыхательной цепи и утечку с нее активных форм кислорода (АФК), что приводит к развитию оксидативного стресса [8, 28]. АФК активируют процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в биологических мембранах благодаря высокому содержанию в них полиненасыщенных жирных кислот. Ртуть вызывает изменения мембраны эри-

троцитов, которые приводят к различным клеточным аномалиям и выходу гемоглобина в плазму крови (гемолизу) [22, 25].

Эритроциты часто используют в качестве модели для исследования окислительного стресса из-за высокой уязвимости к перекисному окислению их мембран [27]. Наличие высокого напряжения кислорода в эритроцитах и двухвалентного железа (Fe^{++}) определяет высокую скорость образования АФК, таких как супероксидный анион-радикал (O_2^-), пероксид водорода (H_2O_2) и гидроксильный радикал ($\cdot OH$) [29]. Эритроциты защищены от действия активных метаболитов кислорода различными биологическими механизмами, включая низкомолекулярные антиоксиданты и ферментативное звено антиоксидантной системы.

Анализ литературных источников показал обширность исследований, связанных с изучением токсичности ртути по отношению к разным системам организма [10, 14, 15, 26]. Однако сведения о состоянии баланса между образованием продуктов ПОЛ и системой антиоксидантной защиты, который может быть нарушен при воздействии ртути, отрывочны и недостаточно однозначны.

В связи с этим проблема длительного низкодозового воздействия неорганических форм ртути на антиоксидантную систему остается актуальной.

Целью проведения данной экспериментальной работы стало изучение изменений показателей антиоксидантной системы в эритроцитах крыс линии Вистар при подостром отравлении ацетатом ртути.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на половозрелых крысах-самцах линии Вистар массой 160–200 г из питомника «Рапполово» (Ленинградская обл.). Животные содержались в соответствии с требованиями ГОСТ¹.

Перед началом исследования животные, отвечающие критериям включения в эксперимент, были распределены на группы с помощью метода рандомизации [13]. В течение всего эксперимента животных содержали в клетках по 10 особей в каждой при свободном доступе к корму и питьевой воде.

Подострое отравление моделировали путем перорального введения ежедневно в течение 30 дней водного раствора ацетата ртути в дозе 4 мг/кг.

¹ Межгосударственный стандарт ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 20 ноября 2014 г. № 1700-ст; дата введения 01.08.2015)

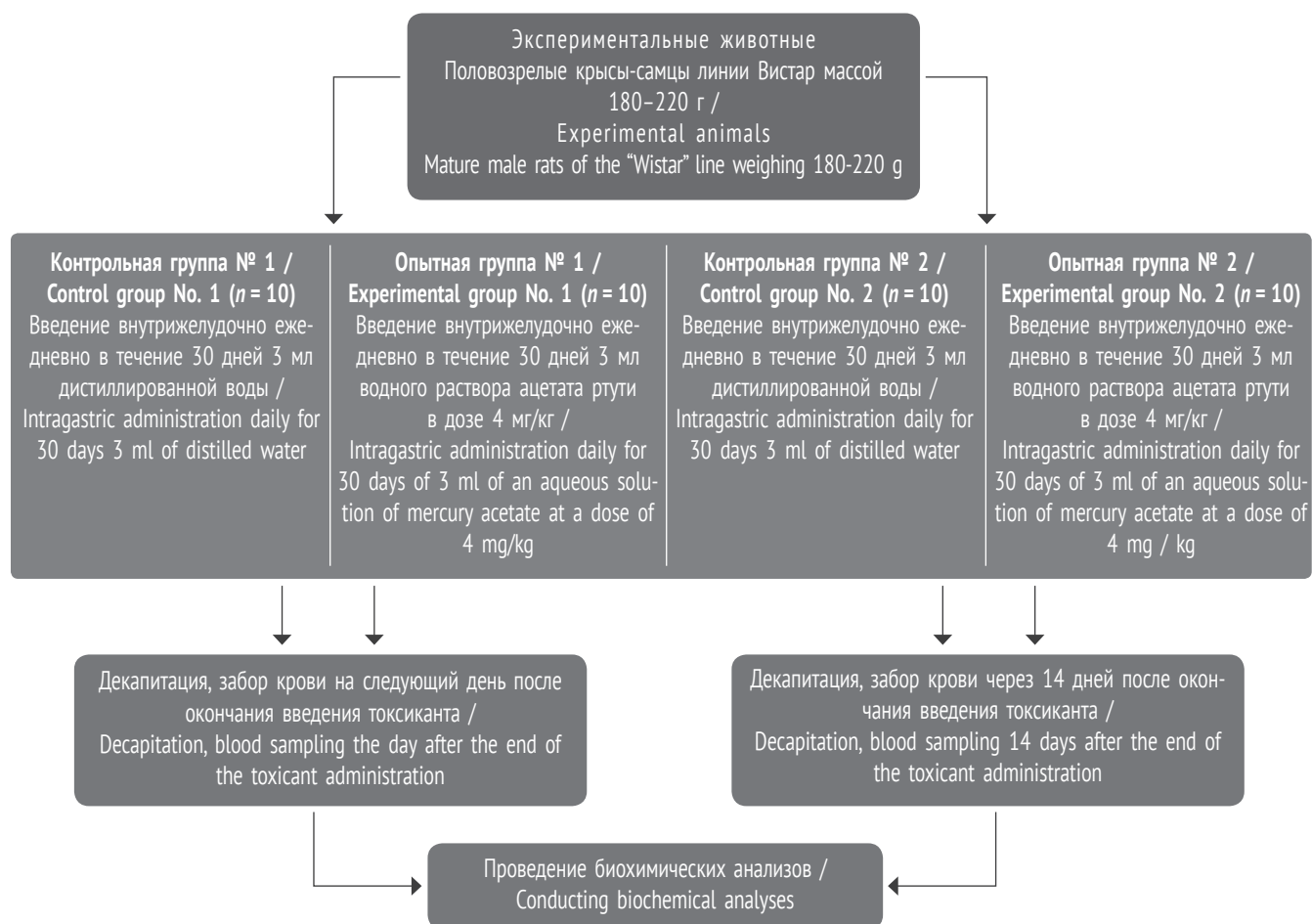


Рисунок. Схема моделирования подострого отравления ацетатом ртути
Figure. Simulation diagram of chronic mercury acetate poisoning

Схема эксперимента приведена на рисунке. За весь период введения токсиканта каждое животное опытных групп получило суммарно 120 мг/кг ацетата ртути, что соответствует 18 мг/кг ртути. Согласно паспорту токсичности ацетата ртути полуметаллическая доза при внутривенном пути введения для лабораторных крыс составляет 40,9 мг/кг.

Через 30 и 44 дня животных контрольных и опытных групп подвергали эвтаназии в соответствии с Федеральным законом Российской Федерации² «О защите животных от жестокого обращения» методом декапитации в условиях CO₂-анестезии. Забор крови для биохимических исследований проводили в пластиковые гепаринизированные пробирки Vacuette (Австрия).

Для получения гемолизата эритроцитов кровь отстаивали в течение 30 мин при температуре 4 °С, а затем центрифугировали при 3000 об/мин

в течение 10 мин. После отделения плазмы эритроцитарную взвесь отмывали холодным физиологическим раствором из расчета 1 : 2, а затем центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин. Повторяли процедуру три раза. Гемолиз эритроцитов осуществляли добавлением эритроцитарной взвеси в 5 мМ Трис-НСl-буфер с рН 7,6 в соотношении 1 : 9.

В полученном гемолизате эритроцитов определяли показатели антиоксидантной системы (АОС) и ПОЛ [1, 4, 7]. Концентрацию восстановленного глутатиона (ВГ), малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), активность глутатион-S-трансферазы (ГТ) определяли на спектрофотометре UV-2400 фирмы Shimadzu [7]. Концентрацию гемоглобина, активность ферментов глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГП) определяли на биохимическом анализаторе «А-25». Для определения активности ферментов антиоксидантной системы (СОД, ГП, Г-6-ФДГ) использовали наборы фирмы Randox (Великобритания).

² Федеральный закон от 27.12.2018 № 498-ФЗ (ред. от 27.12.2019) «Об ответственном обращении с животными и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации».

Концентрацию исследуемых субстратов и активность ферментов в гемолизате пересчитывали на 1 г гемоглобина, концентрацию которого определяли с помощью набора фирмы BioSystems S.A. (Испания).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel с добавлением пакета AtteStat. Вычислены средние значения и ошибки среднего ($M \pm m$), оценку достоверности различий средних данных осуществляли с использованием U -критерия Манна – Уитни при уровне значимости 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование позволило установить, что 30-дневное введение ацетата ртути в дозе 120 мг/кг сопровождается существенными нарушениями состояния системы глутатиона в эритроцитах отравленных животных (табл. 1).

В проведенном исследовании в опытной группе животных после введения ацетата ртути в дозе 4 мг/кг через 30 дней отмечалось увеличение активности СОД на 40,3 % ($p < 0,05$). Повышение активности СОД связано с увеличением генерации одной из активных форм кислорода — супероксидного анион-радикала. Полученные данные об изменении активности СОД при отравлении низкими дозами ацетата ртути согласуются с результатами других исследований при отравлении иными токсикантами [2, 6].

Основной вклад в нейтрализацию образовавшегося в ходе супероксиддисмутазной реакции пероксида водорода вносят глутатионпероксидаза и каталаза. Активность ГП в опытной группе повышалась на 10,8 % ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Несмотря на повышение активности ГП, уровень ВГ, который расходуется для нейтрализации перекисей, был изменен незначительно [3]. Причинами функционально приемлемого уровня ВГ может быть как поддержание его пула за счет эффективного процесса рециклинга, так и высокой активности каталазы, которая разлагает пероксид водорода на воду и кислород. Сохранение уровня ВГ при увеличении активности ГП можно рассматривать как адаптивную реакцию на ртуть-индуцированный оксидативный стресс.

Проведенное исследование показало снижение активности ГТ в опытной группе крыс после 30-дневного введения токсиканта на 23,5 % по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Выраженное снижение активности ГТ можно объяснить наличием в активном центре фермента аминокислоты цистеина и высоким сродством ртути к сульфгидрильным группам белков. Связываясь с SH-группами ферментов, ртуть способна ингибировать их активность [9].

Накопление в гемолизате эритроцитов начальных продуктов ПОЛ после введения в течение одного месяца ацетата ртути свидетельствует о значимых повреждениях липидов по свободнорадикальному механизму. Так, концентрация диеновых

Таблица 1 / Table 1

Показатели антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов в гемолизате эритроцитов крыс через 30 дней после подострого отравления ацетатом ртути
Parameters of the antioxidant system and lipid peroxidation in the rat erythrocytes hemolysate after 30 days subacute poisoning with mercury acetate

Исследованные параметры / Investigated parameters	Группы животных / Groups of animals	
	контрольная № 1 / control No. 1	опытная № 1 / experimental No. 1
ВГ, мкмоль/gHb / GSH, $\mu\text{mol/gHb}$	11,50 \pm 0,50	11,80 \pm 0,30
СОД, U/gHb / SOD, U/gHb	399,1 \pm 38,0	559,8 \pm 51,6*
ГТ, U/gHb / GT, U/gHb	80,3 \pm 5,8	61,4 \pm 4,4*
ГП, U/gHb / GPX, U/gHb	44,6 \pm 1,0	49,4 \pm 1,9*
Г-6-ФДГ, U/gHb / G6PD, U/gHb	7,97 \pm 0,48	8,52 \pm 0,62
МДА, нмоль/gHb / MDA, nmol/gHb	11,79 \pm 2,30	12,42 \pm 1,84
ДК, нмоль/gHb / CD, nmol/gHb	1,81 \pm 0,09	2,62 \pm 0,25*

*Достоверно по сравнению с контрольной группой (при $p \leq 0,05$; критерий Манна – Уитни). *Примечание.* Здесь и в табл. 2. ВГ — восстановленный глутатион, СОД — супероксиддисмутазы, ГТ — глутатион-S-трансфераза, ГП — глутатионпероксидаза, Г-6-ФДГ — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, МДА — малоновый диальдегид, ДК — диеновые конъюгаты.

*Significantly compared with the control group (at $p \leq 0,05$; Mann–Whitney criterion). *Note.* GSH — reduced glutathione, SOD — superoxide dismutase, GT — glutathione-S-transferase, GPX — glutathione peroxidase, G6PD — glucose-6-phosphate dehydrogenase, MDA — malondialdehyde, CD — diene conjugates.

Таблица 2 / Table 2

Показатели антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов в гемолизате эритроцитов крыс через 14 дней после окончания введения ацетата ртути в дозе 4 мг/кг

Parameters of the antioxidant system and lipid peroxidation in the rat hemolysate of erythrocytes 14 days after the end mercury acetate administration at a dose of 4 mg/kg

Исследованные параметры / Investigated parameters	Группы животных / Groups of animals	
	контрольная № 2 / control No. 2	опытная № 2 / experimental No. 2
ВГ, мкмоль/gHb / GSH, $\mu\text{mol/gHb}$	11,02 \pm 0,16	10,39 \pm 0,21
СОД, U/gHb / SOD, U/gHb	445,00 \pm 30,30	635,40 \pm 46*
ГТ, U/gHb / GT, U/gHb	76,30 \pm 2,80	55,20 \pm 3,10*
ГП, U/gHb / GPX, U/gHb	47,30 \pm 1,70	53,30 \pm 0,70*
Г-6-ФДГ, U/gHb / G6PD, U/gHb	9,31 \pm 0,42	9,89 \pm 0,71
МДА, нмоль/gHb / MDA, nmol/gHb	8,27 \pm 0,91	12,18 \pm 0,74*
ДК, нмоль/gHb / CD, nmol/gHb	1,47 \pm 0,05	1,82 \pm 0,06*

*Достоверно по сравнению с контрольной группой (при $p \leq 0,05$; критерий Манна – Уитни).

*Significantly compared with the control group (at $p \leq 0.05$; Mann–Whitney criterion).

конъюгатов через один месяц после интоксикации ацетатом ртути достоверно возрастала на 44,8 % в сравнении с контрольной группой. Концентрация МДА в опытной группе животных повышалась незначительно по сравнению с контрольной группой животных. Выявленная активация процессов липопероксидации может привести к изменению биологических функций мембран, включая снижение текучести, изменение проницаемости, инактивацию связанных с мембраной ферментов и рецепторов [11].

Полученные данные демонстрируют нарушение антиоксидантного равновесия в эритроцитах после 30-дневного введения ацетата ртути в дозе 4 мг/кг. Дисбаланс подтверждается увеличением активности СОД на 40,3 %, увеличением активности ГП на 10,8 % и увеличением концентрации ДК на 44,8 %, при этом активность ГТ снизилась на 23,5 %.

На втором этапе были исследованы показатели АОС и процессов ПОЛ у животных через 14 дней после окончания подострого введения ацетата ртути в дозе 4 мг/кг (табл. 2). Анализ результатов показал, что интенсивность оксидативного стресса в опытной группе животных не снижалась. Это обусловлено процессами кумуляции ртути, что подтверждается изменением активности ферментативного звена системы АОС, играющей ключевую роль в нейтрализации продуктов свободно-радикального окисления. Динамика изменения активности исследуемых ферментов не имела значимых отличий от 2-недельной давности. Так, в опытной группе животных через 14 дней после окончания введения ацетата ртути отмечалось повышение активности СОД на 42,8 % ($p < 0,05$) по сравнению

с контрольной группой. Такое повышение активности свидетельствует о продолжении избыточного образования супероксидного анион-радикала в отсроченный период после отравления. Повышение активности ГП в опытной группе крыс на 12,7 % ($p < 0,05$) в отсроченный период после отравления токсикантом по сравнению с контрольной группой также связано с увеличением образования пероксида водорода. Одновременно с увеличением активности СОД и ГП, через 14 дней после окончания введения токсиканта наблюдается значительное снижение активности ГТ в опытной группе животных на 27,7 % ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Концентрация ВГ и активность Г-6-ФДГ изменялась незначительно.

Таким образом, направленность нарушений ферментного звена АОС через 14 дней после окончания 30-дневного введения ацетата ртути в дозе 4 мг/кг сохраняется. Однако более выраженное накопление продуктов ПОЛ свидетельствует о снижении функциональных резервов ферментного звена АОС. Так, в результате исследования установлено, что через 14 дней после окончания 30-дневного введения ацетата ртути у животных опытной группы концентрация ДК достоверно возрастала на 23,8 %, а концентрация МДА на 47,3 % по сравнению с контрольной группой. Известно, что повышение уровня АФК приводит к распаду комплекса ГТ и киназы JNK1. Последняя запускает каскад событий, начинающихся с фосфорилирования Jun-c, что приводит к усилению процессов апоптоза [5]. Усиленная перекисная деградация липидов мембран в отсроченный период после подострого отравления ацетатом ртути вызвана персистенцией токсиканта в организме и напряжением адаптивных реакций системы АОС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Низкодозовое воздействие ацетатом ртути в дозе 4 мг/кг в условиях подострого отравления приводило к нарушению гомеостаза системы антиоксидантной защиты. Это сопровождалось достоверным увеличением активности СОД и ГП, вызванным увеличением генерации АФК. Наблюдаемое снижение активности ГТ, вследствие ингибирования в ее активном центре SH-групп ацетатом ртути, приводит не только к дефициту Se-независимой глутатионпероксидазной активности, но и к активации апоптоза. Установлена интенсификация процессов ПОЛ мембран эритроцитов, что проявилось в увеличении концентрации ДК. В отсроченный период после отравления сохраняется направленность нарушений ферментативного звена АОС эритроцитов, а также отмечается увеличение активности процессов ПОЛ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Наибольший вклад распределен следующим образом: В.А. Кашуро, Е.Г. Батоцыренова — руководство исследованием, концепция и дизайн исследования, редактирование текста, утверждение рукописи для публикации; К.М. Щепеткова — сбор материала, обработка материала, статистическая обработка данных, сбор и анализ литературных источников, написание текста, редактирование текста; Л.А. Литвиненко, Н.П. Раменская — редактирование текста.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (№ 03/03 от 20.10.2021).

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. The largest contribution is distributed as follows: V.A. Kashuro, E.G. Batotsyrenova — research management, research concept and design, text editing, manuscript approval for publication; K.M. Shchepetkova — material

collection, material processing, statistical data processing, collection and analysis of literary sources, text writing, text editing; L.A. Litvinenko, N.P. Ramenskaya — text editing.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Ethics approval. The protocol of the study was approved by the Local Ethics Committee of the St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (10/20/2021, No. 03/03).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии: Руководство по клинической лабораторной диагностике в 2-х томах. Т. 2. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 792 с.
2. Батоцыренова Е.Г., Кострова Т.А., Жилыева Е.Х., Кашуро В.А. Изменение показателей антиоксидантной системы при остром тяжелом отравлении тиопенталом натрия в отдаленный период в условиях десинхроноза // Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Окислительный стресс в психиатрии и неврологии». 20–21 октября 2016, г. Санкт-Петербург. С. 19–20.
3. Галкина О.В., Ещенко Н.Д. Свободнорадикальные процессы в биологии: учебное пособие. Москва; Санкт-Петербург: Товарищество научных изданий КМК, 2020. 393 с.
4. Данилова Л.А., Башарина О.Б., Красникова Е.Н., и др. Справочник по лабораторным методам исследования. Москва: Питер, 2003.
5. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Новичкова М.Д. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов // Успехи биологической химии. 2014. Т. 54. С. 299–348.
6. Кашуро В.А., Козлов В.К. Биохимические аспекты экспериментальной токсикологии: традиции и новации (к 85-летию ФГБУН Институт токсикологии ФМБА России) // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2020. Т. 21. С. 1248–1268.
7. Кашуро В.А. Система глутатиона и перекисное окисление липидов в патогенезе острых тяжелых интоксикаций циклофосфаном: дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2003.
8. Куценко С.А., Луцык М.А., Мельничук В.П. Токсикология металлов. Санкт-Петербург: ВМА, 2000.
9. Русецкая Н.Ю., Бородулин В.Б. Биологическая активность селеноорганических соединений при интоксикации солями тяжелых металлов // Биомедицинская химия. 2015. Т. 61, № 4. С. 449–461. DOI: 10.18097/PBMC20156104449

10. Шилов В.В., Лукин В.А., Савелло В.Е., и др. Клиническое наблюдение пациента после внутривенного применения элементарной ртути с суицидной целью // Токсикологический вестник. 2015. № 4. С. 44–48.
11. Adedara I.A., Ebokaiwe A.P., Farombi E.O. Tissues distribution of heavy metals and erythrocytes antioxidant status in rats exposed to Nigerian bonny light crude oil // *Toxicol Ind Health*. 2011. Vol. 29, No. 2. P. 162–168. DOI: 10.1177/0748233711427049
12. Al osman M., Yang F., Massey I.Y. Exposure routes and health effects of heavy metals on children // *Biometals*. 2019. Vol. 32. P. 563–573. DOI: 10.1007/s10534-019-00193-5
13. Altman D.G., Bland M.J. How to randomize // *Br Med J*. 1999. Vol. 319. P. 703–704. DOI: 10.1136/bmj.319.7211.703
14. Balali-Mood M., Naseri K., Tahergorabi Z., et al. Toxic Mechanisms of Five Heavy Metals: Mercury, Lead, Chromium, Cadmium, and Arsenic // *Front Pharmacol*. 2021. Vol. 12. P. 643–972. DOI: 10.3389/fphar.2021.643972
15. Carocci A. Mercury toxicity and neurodegenerative effects // *Rev Environ Contam Toxicol*. 2014. Vol. 229. P. 1–18. DOI: 10.1007/978-3-319-03777-6_1
16. Clarkson T.W., Magos L. The Toxicology of Mercury and Its Chemical Compounds // *Crit Rev Toxicol*. 2006. Vol. 36, No. 8. P. 609–662. DOI: 10.1080/10408440600845619
17. Clarkson T.W., Vyas J.B., Ballatori N. Mechanisms of mercury disposition in the body // *Am J Ind Med*. 2007. Vol. 50, No. 10. P. 757–764. DOI: 10.1002/ajim.20476
18. Crespo-Lopez M.E., Augusto-Oliveira M., Lopes-Araújo A., et al. Mercury: What can we learn from the Amazon? // *Environ Int*. 2021. Vol. 146. P. 106–223. DOI: 10.1016/j.envint.2020.106223
19. Dabeka R., McKenzie A.D., Forsyth D.S., Conacher H.B.S. Survey of total mercury in some edible fish and shellfish species collected in Canada in 2002 // *Food Addit Contam*. 2004. Vol. 21, No. 5. P. 434–440. DOI: 10.1080/02652030410001670184
20. Doering S., Bose-O'Reilly S., Berger U. Essential indicators identifying chronic inorganic mercury intoxication: pooled analysis across multiple cross-sectional studies // *PLoS One*. 2016. Vol. 11. P. 160–323. DOI: 10.1371/journal.pone.0160323
21. Dorea J.G. Mercury and lead during breast-feeding // *Br J Nutr*. 2004. Vol. 92, No. 1. P. 21–40. DOI: 10.1079/BJN20041163
22. Farag M.R., Alagawany M. Erythrocytes as a biological model for screening of xenobiotics toxicity // *Chem-Biol Interact*. 2018. Vol. 279. P. 73–83. DOI: 10.1016/j.cbi.2017.11.007
23. Fernandez-Luqueno F., López-Valdez F., Gamero-Melo P., et al. Heavy metal pollution in drinking water—a global risk for human health: A review // *Afr J Environ Sci Technol*. 2013. Vol. 7. P. 567–584.
24. Gallego-Viñas G., Ballester F., Llop S. Chronic mercury exposure and blood pressure in children and adolescents: a systematic review // *Environ Sci Pollut Res*. 2018. Vol. 26. P. 2238–2252. DOI: 10.1007/s11356-018-3796-y
25. Janse van Rensburg M., van Rooy M. — J., Bester M.J., Oberholzer H.M. Ultrastructural alterations of whole blood by copper, manganese and mercury metal mixtures using a chronic *in vivo* model of coagulation // *Environ Toxicol Pharmacol*. 2020. Vol. 75. P. 103–314. DOI: 10.1016/j.etap.2019.103314
26. Kim K.-H., Kabir E., Jahan S.A. A review on the distribution of Hg in the environment and its human health impacts // *J Hazard Mater*. 2016. Vol. 306. P. 376–385. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2015.11.031
27. Notariale R., Infantino R., Palazzo E., Manna C. Erythrocytes as a Model for Heavy Metal-Related Vascular Dysfunction: The Protective Effect of Dietary Components // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, No. 12. ID 6604. DOI: 10.3390/ijms22126604
28. Teixeira F.B., de Oliveira A.C.A., Leão L.K.R., et al. Exposure to Inorganic Mercury Causes Oxidative Stress, Cell Death, and Functional Deficits in the Motor Cortex // *Front Mol Neurosci*. 2018. Vol. 11. ID 125. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00125
29. Yoshida T., Prudent M., D'Alessandro A. Red blood cell storage lesion: causes and potential clinical consequences // *Blood Transfus*. 2019. Vol. 17, No. 1. P. 27–52.

REFERENCES

1. Alekseev VV, Alipov AN, Karpishchenko AI. *Meditainskie laboratornye tekhnologii: Rukovodstvo po klinicheskoi laboratornoi diagnostike v 2-kh tomakh*. Vol. 2. Moscow: GEHOTAR-Media, 2013. 792 p. (In Russ.)
2. Batotsyrenova EG, Kostrova TA, Zhilyaeva EK, Kashuro VA. *Izmenenie pokazatelei antioksidantnoi sistemy pri ostrom tyazhelom otravlenii tiopentalom natriya v otdalennyi period v usloviyakh desinkhronoza*. Proceeding of the All-Russian conference with international participation «*Okislitel'nyi stress v psikiatrii i nevrologii*». 2016 Oct 20–21, Saint Petersburg. P. 19–20. (In Russ.)
3. Galkina OV, Eshchenko ND. *Svobodnoradikal'nye protsessy v biologii: uchebnoe posobie*. Moscow, Saint Petersburg: Tovarishchestvo nauchnykh izdaniy KMK, 2020. 393 p. (In Russ.)
4. Danilova LA, Basharina OB, Krasnikova EN, et al. *Spravochnik po laboratornym metodam issledovaniya*. Moscow: Piter, 2003. (In Russ.)
5. Kalinina EV, Chernov NN, Novichkova MD. Rol glutati-na, glutatjontransferazy i glutaredoksina v regulyatsii redoks-zavisimyykh protsessov. *Uspekhi biologicheskoi khimii*. 2014;54:299–348. (In Russ.)
6. Kashuro VA, Kozlov VK. Biochemical aspects of experimental toxicology: tradition and innovation.

- Medline.ru. Rossiiskii biomeditsinskii zhurnal.* 2020;21: 1248–1268. (In Russ.)
7. Kashuro VA. *Sistema glutationa i perikisnoe okislenie lipidov v patogeneze ostrykh tyazhelykh intoksikatsii tsiklofosfanom* [dissertation]. Saint Petersburg, 2003. (In Russ.)
 8. Kutsenko SA, Lutsyk MA, Mel'nichuk VP. *Toksikologiya metallov.* Saint Petersburg: RMMA, 2000. (In Russ.)
 9. Rusetskaya NYu, Borodulin VB. Biological activity of selenorganic compounds at heavy metal salts intoxication. *Biomeditsinskaya Khimiya.* 2015;61(4):449–461. (In Russ.) DOI: 10.18097/PBMC20156104449
 10. Shilov VV, Lukin VA, Savello VE, et al. Clinical follow-up of a patient after intravenous injection of elemental mercury with suicidal purpose. *Toxicological Review.* 2015;(4):44–48 (In Russ.)
 11. Adedara IA, Ebokaiwe AP, Farombi EO. Tissues distribution of heavy metals and erythrocytes antioxidant status in rats exposed to Nigerian bonny light crude oil. *Toxicol Ind Health.* 2011;29(2):162–168. DOI: 10.1177/0748233711427049
 12. Al osman M, Yang F, Massey IY. Exposure routes and health effects of heavy metals on children. *Biometals.* 2019;32:563–573. DOI: 10.1007/s10534-019-00193-5
 13. Altman DG, Bland MJ. How to randomize. *Br Med J.* 1999;319:703–704. DOI: 10.1136/bmj.319.7211.703
 14. Balali-Mood M, Naseri K, Tahergorabi Z, et al. Toxic Mechanisms of Five Heavy Metals: Mercury, Lead, Chromium, Cadmium, and Arsenic. *Front Pharmacol.* 2021;12:643–972. DOI: 10.3389/fphar.2021.643972
 15. Carocci A. Mercury toxicity and neurodegenerative effects. *Rev Environ Contam Toxicol.* 2014;229:1–18. DOI: 10.1007/978-3-319-03777-6_1
 16. Clarkson TW, Magos L. The Toxicology of Mercury and Its Chemical Compounds. *Crit Rev Toxicol.* 2006;36(8): 609–662. DOI: 10.1080/10408440600845619
 17. Clarkson TW, Vyas JB, Ballatori N. Mechanisms of mercury disposition in the body. *Am J Ind Med.* 2007;50(10):757–764. DOI: 10.1002/ajim.20476
 18. Crespo-Lopez ME, Augusto-Oliveira M, Lopes-Araújo A, et al. Mercury: What can we learn from the Amazon? *Environ Int.* 2021;146:106–223. DOI: 10.1016/j.envint.2020.106223
 19. Dabeka R, McKenzie AD, Forsyth DS, Conacher HBS. Survey of total mercury in some edible fish and shellfish species collected in Canada in 2002. *Food Addit Contam.* 2004;21(5):434–440. DOI: 10.1080/02652030410001670184
 20. Doering S, Bose-O'Reilly S, Berger U. Essential indicators identifying chronic inorganic mercury intoxication: pooled analysis across multiple cross-sectional studies. *PLoS One.* 2016;11:160–323. DOI: 10.1371/journal.pone.0160323
 21. Dorea JG. Mercury and lead during breast-feeding. *Br J Nutr.* 2004;92(1):21–40. DOI: 10.1079/BJN20041163
 22. Farag MR, Alagawany M. Erythrocytes as a biological model for screening of xenobiotics toxicity. *Chem-Biol Interact.* 2018;279:73–83. DOI: 10.1016/j.cbi.2017.11.007
 23. Fernandez-Luqueno F, López-Valdez F, Gamero-Melo P, et al. Heavy metal pollution in drinking water—a global risk for human health: A review. *Afr J Environ Sci Technol.* 2013;7:567–584.
 24. Gallego-Viñas G, Ballester F, Llop S. Chronic mercury exposure and blood pressure in children and adolescents: a systematic review. *Environ Sci Pollut Res.* 2018;26: 2238–2252. DOI: 10.1007/s11356-018-3796-y
 25. Janse van Rensburg M, van Rooy M-J, Bester MJ, Oberholzer HM. Ultrastructural alterations of whole blood by copper, manganese and mercury metal mixtures using a chronic *in vivo* model of coagulation. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2020;75:103–314. DOI: 10.1016/j.etap.2019.103314
 26. Kim K-H, Kabir E, Jahan SA. A review on the distribution of Hg in the environment and its human health impacts. *J Hazard Mater.* 2016;306:376–385. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2015.11.031
 27. Notariale R, Infantino R, Palazzo E, Manna C. Erythrocytes as a Model for Heavy Metal-Related Vascular Dysfunction: The Protective Effect of Dietary Components. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6604. DOI: 10.3390/ijms22126604
 28. Teixeira FB, de Oliveira ACA, Leão LKR, et al. Exposure to Inorganic Mercury Causes Oxidative Stress, Cell Death, and Functional Deficits in the Motor Cortex. *Front Mol Neurosci.* 2018;11:125. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00125
 29. Yoshida T, Prudent M, D'Alessandro A. Red blood cell storage lesion: causes and potential clinical consequences. *Blood Transfus.* 2019;17(1):27–52.

◆ Информация об авторах

*Кристина Михайловна Щепеткова — аспирант кафедры биологической химии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: tesh_07@inbox.ru.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Information about the authors

*Kristina M. Shchepetkova — Postgraduate student of the Department of Biological Chemistry. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: tesh_07@inbox.ru.

◆ Информация об авторах

Екатерина Геннадьевна Батоцыренова — канд. биол. наук, доцент кафедры биологической химии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ведущий научный сотрудник лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии, ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: bkaterina2009@yandex.ru

Любовь Александровна Литвиненко — канд. мед. наук, доцент кафедры биологической химии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: lyublitsvin@inbox.ru

Наталья Петровна Раменская — канд. биол. наук, доцент кафедры биологической химии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: n_ramenskaia@mail.ru

Вадим Анатольевич Кашуро — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой биологической химии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры анатомии и физиологии животных и человека, ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена», Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: kashuro@yandex.ru

◆ Information about the authors

Ekaterina G. Batotsyrenova — PhD, Associate Professor, Biological Chemistry Department, St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Leading Researcher, Biochemical Toxicology and Pharmacology Laboratory, Golikov Research Clinical Center of Toxicology, St. Petersburg, Russia. E-mail: bkaterina2009@yandex.ru

Lyubov A. Litvinenko — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Biological Chemistry. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: lyublitsvin@inbox.ru

Natalia P. Ramenskaya — PhD, Associate Professor of the Department of Biological Chemistry. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: n_ramenskaia@mail.ru

Vadim A. Kashuro — MD, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Head of the Department of Biological Chemistry, St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Professor of the Department of Anatomy and Physiology of Animals and Humans, Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg, Russia; Professor of the Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry, Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia. E-mail: kashuro@yandex.ru