

Универсальные механизмы токсичности ртути

Тиньков А.А.^{1,2}, Айсувакова О.П.³, Скальная М.Г.⁴, Попова Е.В.¹, Синицкий А.И.⁵,
Немерешина О.Н.¹, Гатиатуллина Е.Р.¹, Скальный А.В.^{2,4}, Никоноров А.А.¹

¹ — Кафедра биохимии, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Оренбург, 460000, ул. Советская, 6

² — Лаборатория биотехнологии и прикладной биоэлементологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова», Россия, Ярославль, 150000, ул. Советская, 14

³ — Кафедра химии и методики преподавания химии, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Оренбургский государственный педагогический университет», Россия, Оренбург, 460014, ул. Советская, 19

⁴ — Автономная некоммерческая организация «Центр биотической медицины», Россия, Москва, 105064, ул. Земляной Вал, 46

⁵ — Кафедра химии фармацевтического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Россия, Челябинск, 453092, ул. Воровского, 64

Ртуть является одним из наиболее токсичных неорганических поллютантов. Несмотря на большое количество патологических состояний, ассоциированных с воздействием ртути на организм, существуют универсальные механизмы токсичности данного металла. Существующие литературные данные свидетельствуют о выраженной роли окислительного и эндоплазматического стресса, а также воспаления в токсичности ртути. В настоящем обзоре суммированы данные о проокислительном эффекте ртути, ее влиянии на отдельные ферментативные и неферментативные антиоксиданты. Также приведены данные о развитии эндоплазматического стресса и воспаления в ответ на воздействие данного металла. Существующие данные свидетельствуют о терапевтическом потенциале модификации данных процессов при лечении острой и хронической ртутной интоксикации.

Ключевые слова: ртуть, окислительный стресс, воспаление, эндоплазматической стресс

Введение

Ртуть является токсичным металлом, широко распространенным в окружающей среде [1] за счет как естественных, так и антропогенных источников [2]. Последние исследования продемонстрировали трехкратное увеличение содержания ртути в мировом океане по сравнению с исходными доантропогенными показателями [3]. В связи с этим, изучение токсичности данного металла становится все более актуальным. Человек подвержен токсическому воздействию паров металлической ртути, а также ее органических и неорганических соединений [4, 5], которые поступают в организм, ингаляционным, пероральным и парентеральным путями [6]. Многочисленные исследования продемонстрировали взаимосвязь между воздействием ртути на человеческий организм, ее аккумуляцией и развитием нейродегенеративных [7, 8, 9], аутоиммунных [10, 11, 12], сердечно-сосудистых [13], почечных [14, 15, 16] и прочих заболеваний [17]. Несмотря на многочисленность клинических проявлений воздействия ртути, существуют универсальные механизмы токсичности, данного металла, задействованные в патогенезе практически всех ртуть-ассоциированных заболеваний. В настоящем обзоре рассматривается роль ртути в активации свободнорадикального окисления, воспаления, а также эндоплазматического стресса.

Краткая химическая характеристика ртути

В связи с тем, что целью настоящего обзора не является детальное рассмотрение физико-химических свойств ртути, имеет смысл остановиться лишь на тех характеристиках металла, которые имеют прямое отношение к ее биологическому действию.

Ртуть ${}_{80}\text{Hg}$ (атомная масса 200,59) является элементом 12-й группы периодической системы, в которую также входят цинк ${}_{30}\text{Zn}$ и кадмий ${}_{48}\text{Cd}$. К настоящему времени открыто более двух десятков изотопов этого элемента, в том числе стабильные Hg^{196} , Hg^{198} , Hg^{199} , Hg^{200} , Hg^{201} , Hg^{202} [18]. В основном состоянии атом ртути имеет электронную конфигурацию $[\text{Xe}]4f^{14}5d^{10}6s^2$. Наличие «инертной»- $6s^2$ -пары электронов объясняет низкую химическую активность ртути [19].

Поскольку $5d$ -подуровень атома ртути заполнен, отнесение ее к d -элементам формально и фактически это уже переходный элемент. Высокая устойчивость d^{10} -оболочки обуславливает трудность отрыва третьего электрона [20], свидетельством чего является высокое значение третьего потенциала ионизации (3300 кДж/моль). Этот элемент фактически не образует соединений, в которых d -подуровень был бы незаполненным, таким образом, наиболее устойчивой для ртути является степень окисления +2. В отличие от цинка и кадмия, для которых более характерна степень окисления +2, для ртути в ее соединениях встречается также степень окисления +1 [21]. Наличие заполненного d -подуровня усиливает ковалентный характер соединений Hg , в частности ее галогенидов. Для ртути характерно образование ди-, три-, тетраядерных кластеров (Hg_2^{2+} , Hg_3^{2+} , Hg_4^{2+} [22]) за счет ковалентных связей $\text{Hg}-\text{Hg}$. В соответствии с выраженным стремлением к образованию ковалентных связей ртуть образует широкий спектр устойчивых металлоорганических соединений [18, 19]. Образующиеся в соответствии с вышеописанными свойствами органические и неорганические соединения ртути присутствуют в окружающей среде и способны реализовывать свое токсическое действие. В то же время, подробное описание данных форм не является це-

лью настоящей работы, тем более что данный вопрос освещен в ряде обзоров [3, 23].

С другой стороны, с переходными элементами этот элемент сближает способность к комплексообразованию. Для ртути наиболее характерны координационные числа 2 и 4 для комплексов линейного и тетраэдрического строения соответственно, причем предпочтительным является именно тетраэдрическое окружение [22]. Возможны и другие координационные числа (5, 8), однако они встречаются значительно реже [18]. Ион ртути (II) с заполненной d-оболочкой дает наиболее прочные комплексы с лигандами, в состав которых входят более тяжелые атомы. Наиболее устойчивые комплексы образуются с лигандами, содержащими атомы азота, фосфора, серы, галогенов [18, 19]. Отмечена способность ртути образовывать прочные связи с тиоловыми группами и серусодержащими лигандами. Диалкилсульфиды R_2S легко образуют с ионом Hg^{2+} комплексы типа $[HgR_2S]^+$ [24] и $[HgHal_n]^{n-2}$ с мягкими лигандами — аммиаком, аминами, цианид- и галогенил-ионами [25].

Согласно представлениям Пирсона катионы ртути Hg^{2+} и Hg_2^{2+} относятся к группе «мягких кислот». Это акцепторы электронов с высокой поляризуемостью, низкой электроотрицательностью и большим ионным радиусом (0,116 нм для Hg^{2+} и 0,111 нм для Hg^+), что вообще характерно для ионов с электронной конфигурацией d^{10} [26]. Кислотно-основное взаимодействие по принципу жестких и мягких кислот и оснований происходит таким образом, что мягкие кислоты преимущественно вступают в реакцию с мягкими основаниями. Типичным примером может служить взаимодействие $Hg(II)$ с роданид-ионами. Так в комплексе $[Hg(SCN)_4]^{2-}$ центральный атом координирован с лигандами через более «мягкий» атом S, а не через «жесткий» N [27].

В связи с вышеуказанными свойствами, ртуть взаимодействует с -SH группами биологически активных соединений *in vivo*. В частности, продемонстрирована способность ртути реагировать с аминокислотами [28], глутатионом [29, 30], восстановленным коферментом А (КоА-SH) и ацил-КоА [31], а также рядом белков [32—34]. Подобное поведение ртути *in vivo* во многом предопределяет характер биологического действия ртути, о котором пойдет речь ниже.

Ртуть и окислительный стресс

Благодаря своим физико-химическим свойствам, ртуть является индуктором окислительного стресса в биологических системах. В частности, было продемонстрировано, что лица, подверженные профессиональному воздействию ртути (уровень ртути в 40 раз выше чем в контроле) подвержены развитию окислительного стресса. В пользу последнего свидетельствует повышение концентрации 8-гидрокси-2-деоксигуанозина, который является маркером окислительного повреждения ДНК, а также снижение уровня антиоксидантов в сыворотке [35]. Сходные данные были получены при обследовании работников хлор-щелочного производства [36]. Также показана четкая взаимосвязь между развитием окислительного стресса и поступлением ртути с пищей у населения, проживающего в бассейне Амазонки [37]. Интересные данные были получены при обследовании 120 работников различных производств. В частности, установлено, что

уровень ртути в крови и моче группы рабочих, в течение длительного времени не контактировавших в условиях производства с ртутью, и контрольной группе практически не отличался. Тем не менее, уровень малонового диальдегида (МДА) в группе шахтеров был выше, чем в контрольной. Данные наблюдения позволили авторам предположить, что длительное воздействие ртути приводит к активации свободнорадикального окисления (СРО) даже после прекращения воздействия металла [38]. Также дозозависимая взаимосвязь между уровнем ртути в материнском молоке, моче грудных детей и концентрацией МДА и 8-гидрокси-2'-деоксигуанозина (8ОНдГ), что свидетельствует о влиянии ртути, содержащейся в грудном молоке кормящих матерей, на развитие окислительного стресса у детей [39]. В то же время, стоит отметить, что в группе женщин, находящихся в пременопаузе и характеризующихся низким риском воздействия металлов, не было выявлено достоверной взаимосвязи между уровнем ртути в крови и такими показателями окислительного стресса как МДА, F_2 -изопростаны и др. [40].

Экспериментальные данные с использованием лабораторных животных согласуются с данными клинико-эпидемиологических исследований. При этом, было показано, что интраперитонеальное введение 1 мг/кг метилртути сопровождается интенсификацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) в различных отделах головного мозга [41]. Сходные данные, указывающие на индукцию перекисного окисления фосфолипидов в почке крыс в результате подкожного введения метилртути и хлорида ртути (II), были получены [42]. Подкожное введение ртути приводило к интенсификации ПОЛ и в других органах и тканях крыс, при этом данный эффект характеризовался дозозависимостью [43, 44, 45]. Подобные данные были получены и при пероральном введении ртути [46]. Исследование влияния подкожного введения 2 мг/кг метилртути крысам показало, что данное воздействие приводило к развитию окислительного стресса, о чем свидетельствовало повышение уровня соединений, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-РС), снижение концентрации тиоловых соединений и депрессия антиоксидантной системы [47]. Пероральное поступление хлорида ртути (II) также приводило к повышению уровня ТБК-РС в плазме крыс Wistar [48]. Исследование различных органов свиней, взятых с ферм, находящихся в областях с высоким содержанием ртути, показало, что данные животные характеризовались развитием окислительного стресса по сравнению с контрольными (обитающими на территориях с низким содержанием ртути) [49]. В то же время стоит отметить, что перинатальное воздействие 3 мг/кг метилртути не приводило к достоверному увеличению уровня ТБК-РС в мозге потомства мышей [50].

Исследования, выполненные на различных культурах клеток, также свидетельствуют о формировании окислительного стресса под влиянием ртути. Так, в частности, воздействие метилртути в концентрациях 5 и 10 мкМ в течение 1—6 часов приводило к достоверному увеличению концентрации F_2 -изопростанов в культуре астроцитов [51].

Механизмы ртуть-индуцированного окислительного стресса

Согласно классическому определению Н. Sies, окислительный стресс представляет собой состояние актива-

ции СРО на фоне депрессии или неадекватной реакции антиоксидантной системы [52]. Будучи индуктором окислительного стресса ртуть воздействует на оба данных компонента [53].

Проксидантное действие ртути

Влияние различных форм ртути на продукцию АФК было неоднократно продемонстрировано *ex vivo*. В частности, показано, что инкубация нейронов гипоталамуса GT1-7 в присутствии 10 мкМ метилртути в течение 3 часов сопровождается выраженной стимуляцией образования активных форм кислорода (АФК), о чем свидетельствовало увеличение интенсивности флюоресценции 2,7-дихлорфлуоресцеин ацетата [54]. Позже было отмечено, что данный эффект метилртути является дозозависимым в интервале концентраций от 1 до 5 мкМ [55]. Наряду с суммарной метилртуть-индуцированной интенсификацией образования АФК, Shanker с соавторами была продемонстрирована роль индивидуальных АФК в данном процессе. В частности, было показано, что при инкубации астроцитов в присутствии метилртути имеет место гиперпродукция перекиси водорода (H_2O_2), супероксид аниона (O_2^-), а также пероксинитрита ($ONOO^-$) [56]. При этом на клетках AS52 были получены данные, указывающие на ртуть-индуцированную стимуляцию ксантиноксидазы (КО) [57], которая является источником супероксид анион радикала и перекиси водорода [58]. Наряду с этим, была продемонстрирована ртуть-опосредованная индукция НАДФН-оксидазы [59, 60], также являющейся продуцентом супероксида [61]. Также было исследовано влияние ртути на митохондриальную генерацию перекиси водорода. Более того, установлено 4- и 2-кратное ртуть-индуцированное увеличение образования H_2O_2 на таких участках электронтранспортной цепи, как убихинон-цитохром b и НАДН-дегидрогеназа соответственно [62]. В то же время, нельзя не отметить результаты работы, свидетельствующие о тормозном эффекте ртути на продукцию супероксид анион радикала в активированных перитонеальных макрофагах мыши [63].

Проксидантные свойства ртути могут реализовываться и при ее взаимодействии с биополимерами. Так, было продемонстрировано, что комплексы ртути с тиоловыми соединениями и глутатионом в частности, обладают редокс-активностью [64]. Данное наблюдение было подтверждено позже, наряду с демонстрацией способности комплекса $Hg(II)$ -[GSH]₂ к продукции супероксид аниона [65]. Сходные данные были получены и при исследовании влияния ртути на гемоглобин-катализируемое ПОЛ [66]. Более подробные данные о прооксидантном действии ртути, и в частности ее органических соединений, приведены в обзоре Е.Р. Милаевой с соавторами [67].

Влияние ртути на компоненты антиоксидантной системы

Система глутатиона

Учитывая высокую реакционную способность ртути с тиоловыми группами различных соединений, глутатион является одним из основных ферментативных антиоксидантов, чья функция нарушается при воздействии ртути.

Многочисленные исследования с использованием культуры клеток показали, что воздействие соединений ртути приводит к достоверному снижению уровня восстанов-

ленного глутатиона [68, 69, 70]. Более того, в эксперименте с использованием лабораторных животных также было показано, что пренатальное воздействие ртути приводит к нарушению онтогенеза системы глутатиона и задержке возраст-ассоциированного увеличения уровня глутатиона в головном мозге [71]. В то же время, противоположные результаты были получены при исследовании влияния введения хлорида ртути через воротную вену. В частности, данные манипуляции приводили к увеличению уровня глутатиона в печени и почках крыс. При этом в последнем случае данное изменение не являлось достоверным [72]. В же время, длительное пероральное поступление метилртути в организм крыс приводило к повышению активности γ -глутамилцистеинсинтетазы, ключевого фермента синтеза глутатиона, а также уровня глутатиона в корковом слое почек [73]. Подобные явления также были отмечены и у людей. В частности, было показано, что длительное профессиональное воздействие ртути на организм шахтеров сопровождалось достоверным повышением уровня глутатиона в гемолизате эритроцитов [74].

Помимо воздействия непосредственно на глутатион, ртуть оказывает влияние и на антиоксидантные ферменты системы глутатиона, такие как глутатионпероксидаза (ГПО) (КФ 1.11.1.9) и глутатионредуктаза (ГР) (КФ 1.8.1.7). В частности, было продемонстрировано, что метилртуть приводит к угнетению ГПО в печени [75] и мозге мышей [76], а также клеточных культурах [76, 77]. Результаты исследования Usuki с соавторами также показали, что воздействие метилртути как на клеточные культуры, так и животных, сопровождалось достоверным снижением экспрессии мРНК ГПО-1 [78]. Хлорид ртути (II) также снижал активность ГПО в различных органах экспериментальных грызунов [79, 80]. В то же время, имеются данные, указывающие на повышение активности ГПО в сыворотке крови шахтеров, подверженных воздействию ртути [81].

Активность ГР также снижалась в результате воздействия метилртути в течение 16–24 часов на клеточную культуру [82]. В то же время, результаты *in vivo* исследования показали, что воздействие метилртути не приводило к достоверному изменению активности ГР в гемолизате эритроцитов крыс, хотя микромолярные концентрации нитрата ртути оказывали ингибирующее влияние на фермент *in vitro* [83]. Как и в случае глутатиона, пренатальное воздействие ртути приводило к торможению возраст-ассоциированного увеличения активности ГР и ГПО в мозге мышей [71]. Стоит отметить, что профессиональное воздействие паров ртути приводило к достоверному снижению активности ГР в эритроцитах рабочих по сравнению с контрольной группой [87].

Супероксиддисмутаза (КФ 1.15.1.1)

Супероксиддисмутаза (СОД) осуществляет дисмутацию супероксид анион радикала с образованием перекиси водорода. Как и многие другие белки, данный фермент подвержен воздействию ртути. Исследования Вепов с соавторами показали, что ртутная интоксикация сопровождается инактивацией СОД [85]. В частности, было выявлено снижение уровня Cu, Zn -СОД в митохондриях и цитозоле гепатоцитов мышей, подверженных воздействию ртути [86]. Также установлено, что различные соединения ртути являются инактиваторами как Cu, Zn -СОД, так и Mn -СОД *in vitro*, в то время как Mn -СОД в большей сте-

пени была подвержена воздействию метилртути *in vivo*. При этом, данный эффект не являлся следствием изменения экспрессии мРНК данного белка [87]. В то же время, имеются данные указывающие на увеличение уровня Mn-SOD в почках, которое, тем не менее, сопровождается снижением активности фермента [88]. В то же время, также были получены данные, указывающие на двукратную активацию активности Cu,Zn-SOD в A52 клетках в ответ на присутствие 1 мкМ ртути (II) [57]. Впоследствии было показано, что воздействие ртути положительно регулирует уровень мРНК как Cu,Zn-SOD, так и Mn-SOD в C2C12-DMPK160 клетках [78]. Воздействие паров ртути также приводило к активации Cu,Zn-SOD в легких мышей, в то время как активность Mn-SOD характеризовалась снижением [89]. Интересные данные о влиянии перорального воздействия HgCl₂ на активность СОД у крыс Wistar были получены Vando с соавторами. В частности, первые сутки воздействия ртути сопровождались ростом активности как Cu,Zn-SOD, так и Mn-SOD в гомогенатах печени. При этом дальнейшее воздействие приводило к достоверному снижению активности форм СОД по сравнению с контрольными значениями [90]. Обследование различных групп людей также подтвердило влияние ртути на активность СОД. В частности, у лиц, подверженных воздействию ртути в течение длительного времени (7–32 мес.) отмечалось достоверное снижение активности СОД в эритроцитах относительно контрольных показателей [84]. Данное наблюдение также было подтверждено позднее [91]. В то же время, при обследовании женщин, работающих в контакте с парами ртути, было установлено, что активность СОД незначительно повышается в сопряжении с креатинин-корректированной концентрацией ртути в моче [92].

Каталаза (КФ 1.11.1.6)

Исследование с использованием культивированных клеток головного мозга крыс показало, что воздействие 100 нМ метилртути приводило к снижению активности каталазы [93]. Полученные авторами данные согласуются с более ранними указаниями на подавляющее влияние хлорида ртути в отношении каталазы эритроцитов *ex vivo* [66]. При этом пероральное воздействие метилртути приводило к снижению активности каталазы в печени и почках лабораторных крыс, хотя достоверными данные изменения являлись лишь в последнем случае [94], что подтверждает ранее полученные данные [95]. Также у животных, находящихся под влиянием метилртути отмечалась тенденция к снижению активности каталазы в эритроцитах [96]. Стоит отметить, что результаты обследования различных групп лиц предоставили противоречивые данные относительно взаимодействия «ртуть-каталаза». Так, в частности, отмечено снижение активности каталазы у женщин, проживающих в районе Амазонки и находящихся под влиянием ртути, по сравнению с соответствующей группой не подверженных воздействию металла [97]. В то же время, ряд других исследований продемонстрировал положительную взаимосвязь между активностью каталазы и содержанием ртути в организме [98, 92].

Тиоредоксиновая система

Тиоредоксины представляют собой малые белки, содержащие, как и глутатион, свободные дисульфидные группы, являющиеся мишенью для ионов ртути [99]. В ча-

стности, было показано, что ртуть осуществляет окисление тиоредоксина 1 и 2 значительно более активно по сравнению с такими металлами как кадмий, цезий, медь, железо, никель и цинк [100]. Наряду с окислением тиоловых групп тиоредоксинов, отмечается снижение внутриклеточного уровня тиоредоксина 1 в человеческих моноцитах под влиянием различных концентраций хлорида ртути (II) [101].

Помимо воздействия непосредственно на тиоредоксины, ртуть также оказывает существенное влияние на активность тиоредоксинредуктазы (ТР) (КФ 1.8.1.9). Так, в частности, *in vitro* было продемонстрировано ингибирующее действие различных соединений ртути на ТР, при этом хлорид ртути (II) оказывал значительно более выраженное действие по сравнению с метилртутью [102, 103]. Данные наблюдения согласуются с результатами исследования с использованием моноцитов человека [101]. Также было показано, что пероральное введение метилртути мышам приводило к снижению активности ТР в печени и почках, но не в мозге [104]. В то же время нельзя не упомянуть о данных, указывающих на положительной регуляции экспрессии ТР при воздействии ртути на культуру клеток C2C12-DMPK160 [78]. Более того, результаты многочисленных исследований позволили Branco с соавторами предположить, что ТР является одной из основных мишеней токсического действия соединений ртути *in vivo* [105].

Ртуть и эндоплазматический стресс

Ранее описанная высокая аффинность ртути к сульфгидрильным группам белков может приводить к кумуляции дегенерированных белков, сопровождаемая развитием эндоплазматического стресса (ЭС) [78]. Результаты исследования Sharma с соавторами показали, что ртуть является ингибитором фолдинга белков, причем степень ингибирования находится в прямой взаимосвязи от реакционной способности с тиоловыми, имидазольными и карбоксильными группами [106]. Стоит отметить, что в данном исследовании ртуть обладала более выраженным действием по сравнению с Cd и Pb, являющимися индукторами ЭС [107, 108]. Многочисленные исследования *in vitro* с использованием различных клеточных культур продемонстрировали возможность развития ртуть-индуцированного ЭС. В частности, было показано, что присутствие в инкубационной среде хлорида ртути в концентрациях от 0,1 до 1 мкМ вызывало увеличение уровня мРНК GRP78, а также время- и дозозависимое увеличение уровня GRP78 в клетках [109]. Количественная ПЦР в режиме реального времени выявила более чем двукратную индукцию экспрессии мРНК GRP78 после 9 часов инкубации C2C12-DMPK160 и C2C12-DMPK5 клеток в присутствии ртути, что свидетельствует о развитии эндоплазматического стресса на более поздних стадиях реализации токсичности метилртути [110]. Воздействие хлорида ртути на линию клеток NRK-52E приводило к выраженной активации экспрессии HSP72 [111], который является стресс-индуцибельным белком и критическим регулятором ЭС [112]. В пользу роли ЭС в токсикологии ртути свидетельствует предотвращение токсического действия метилртути на миогенную линию клеток посредством модуляции ЭС с использованием ингибитора эндоплазматической Ca-АТФазы [113]. Воздействие метилртути

на клетки ЦНС крысиных эмбрионов также приводило к достоверному увеличению экспрессии Gadd153 [114, 115], рассматривающихся, наряду с GRP78, в качестве ключевых индикаторов ЭС [112]. Схожие изменения отмечались и в головном мозге крыс, подвергшихся пренатальному воздействию метилртути [115]. Интраперитонеальное введение различных метилртути крысам приводило к достоверному увеличению в коре головного мозга, как уровня белка, так и экспрессии мРНК GRP78 [116, 117], являющегося маркером ЭС [118]. Индукция экспрессии HSP72 и GRP78 также была выявлена в печени крыс Wistar, получающих дихлорид ртути в концентрации 0,1 мг/кг в течение 3 суток [119]. Более того, ряд морфологических исследований с использованием различных линий клеток позволил выявить ртуть-индуцированное расширение шероховатого эндоплазматического ретикулума [120, 121], что также может свидетельствовать о развитии ЭС [122].

Ртуть и воспаление

Многочисленные клинические и экспериментальные исследования продемонстрировали выраженную взаимосвязь между воздействием ртути и развитием воспалительной реакции. Так, обследование шахтеров различного профиля показало, что профессиональное воздействие ртути на организм сопровождалось достоверным повышением уровня провоспалительных цитокинов интерлейкин (ИЛ)-1 β , фактор некроза опухолей- α (ФНО α), и интерферон- γ (ИФ γ) в сыворотке. При этом также было отмечено ртуть-ассоциированное увеличение титров антинуклеарных и антиядрышковых антител [123]. При обследовании бразильцев, подвергшихся воздействию метилртути, установлено, что воздействие металла сопровождается повышенным уровнем антинуклеарных антител (АНА), но не антиядрышковых тел. Также была выявлена достоверная взаимосвязь между уровнем ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-17 и ИФ γ в сыворотке и различными показателями содержания ртути в организме. Стоит при этом отметить, что в субпопуляции, характеризующейся положительным уровнем АНА, воздействие ртути приводило к достоверному снижению уровня данных про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке [124]. При обследовании детей, употребляющих различные количества рыбы, было установлено, что концентрация ртути в сыворотке крови обследуемых коррелировала с уровнем острофазовых реактантов [125]. В то же время, стоит отметить, что при обследовании женщин и детей не было выявлено достоверной взаимосвязи между уровнем цитокинов и ртутью в крови [126].

В исследовании перорального воздействия хлорида ртути на экспрессию цитокинов в органах BALB/c мышей установлена активация экспрессии таких цитокинов как ФНО α , ИЛ-2 и ИФ γ в печени, характеризующаяся признаками дозозависимости. При этом достоверного влияния на уровень ИЛ-1 и ИЛ-4 выявлено не было. Сходные явления отмечались и в почечной ткани. При этом, уровень исследуемых цитокинов в селезенке и тимусе изменялся разнонаправленно, в ряде случаев характеризуюсь снижением [127]. Дальнейшие исследования показали, что воздействие ртути приводит к активации экспрессии ФНО α в печени интактных и подверженных введению

липополисахарида (ЛПС) животных. При этом данный эффект, предположительно, опосредован участием р38 MAPK [128]. Также было установлено, что интраперитонеальное введение HgCl₂ также существенно повышает уровень сывороточного ФНО α у крыс [129]. Пероральное введение хлорида ртути (II) сопровождается повышением уровня ИЛ-1 β в моче мышей, в то время как изменения ФНО α и ИЛ-6 были менее выраженными [130]. В результате подробного исследования Liu также было установлено, что ингаляция паров элементарной ртути крысами повышает интенсивность экспрессии генов ФНО α , ФНО-рецептор-1, ИЛ-2 и ИЛ-7 в легких [131].

Результаты исследований реакции изолированных клеток, полученных от здоровых доноров, на воздействие различных форм ртути согласуются с клинико-эпидемиологическими исследованиями. В частности, периферические человеческие мононуклеары характеризовались достоверным увеличением продукции ИЛ-1 β и ФНО α на фоне снижения выработки противовоспалительных цитокинов в ответ на воздействие хлорида ртути. Продукция ИЛ-4, ИЛ-17 и ИФ γ также увеличивалась в зависимости от воздействующей концентрации ртути [132]. Дальнейшее исследование влияния различных форм ртути на человеческие периферические мононуклеары крови показало, что инкубация клеток в присутствии хлорида ртути (II) сопровождалась дозозависимым увеличением продукции ФНО α . В то же время, HgCl в присутствии ЛПС повышал уровень, таких цитокинов, как ИЛ-1 β , ИЛ-17 и ФНО α . При этом достоверное стимулирующее влияние метилртути в присутствии ЛПС отмечалось только в отношении ИЛ-1 β . Стоит при этом отметить, что воздействие этилртути сопровождалось достоверным снижением уровня ИФ γ , ИЛ-1 β и ФНО α в культуре клеток на фоне воздействия ЛПС [133]. Также было установлено, что воздействие 1–5 мкМ хлорида ртути (II) на периферические мононуклеары приводит к активации продукции ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8, но не ИЛ-10. Более того, повышение действующей концентрации ртути до 10 мкМ сопровождается депрессией продукции указанных цитокинов относительно контрольной группы [134]. В то же время, при исследовании влияния ртути на периферические мононуклеары, полученные от здоровых доноров и стимулированные моноклональными антителами, получены противоположные результаты. Так, в частности, воздействие хлорида ртути (II) приводило к снижению продукции ФНО α , ИЛ-6 и ИФ γ . При этом нельзя не отметить, что в культурах клеток трех доноров отмечалась стимуляция продукции ФНО α и ИЛ-6 в ответ на воздействие ртути. Сходные данные были получены при использовании клеток, стимулированных *S. enterica*, убитых термической обработкой [135]. Также была продемонстрирована стимулирующая роль ртути в отношении секреции ИЛ-4 человеческими мононуклеарами, причем данный эффект сопровождался угнетением продукции ИФ γ . При этом стоит отметить, что метилртуть проявляла более выраженное действие [136, 137].

Наряду с клетками, полученными от доноров, взаимосвязь между ртутью и продукцией цитокинов была продемонстрирована на культурах клеток животных. В частности, показана способность хлорида ртути (II) стимулировать секрецию ИЛ-1 макрофагами, полученными от различных линий мышей [138]. Более того, более поздние

исследования позволили предположить, что ИЛ-1 играет ведущую роль в ртуть-стимулированной пролиферации Т-лимфоцитов [139]. Преинкубация в среде с содержанием ртути культивированных лимфоцитов, полученных как от ртуть-восприимчивых, так и от ртуть-резистентных мышей, приводила к активации пролиферации клеток и стимулированию секреции ИФ γ и ИЛ-2 [140]. Показано, что дихлорид ртути также стимулирует экспрессию гена ИЛ-4 в тучных клетках [141]. При этом стимулирующий эффект ртути на продукцию ИЛ-4 тучными клетками мыши *in vitro* предположительно опосредован действием с-Jun-N-терминальной киназы (JNK) [142]. Результаты данных исследований согласуются с ранее полученными данными, указывающими на ртуть-индуцированную дегрануляцию и секрецию ФНО α и ИЛ-4 тучными клетками [143]. Также были получены данные, свидетельствующие в пользу стимуляции секреции ИЛ-6 и фактора роста эндотелия сосудов тучными клетками [144]. Исследование влияния различных концентраций ртути на ЛПС-стимулированные макрофаги показало, что воздействие металла на интактные клетки стимулировало продукцию ФНО α , а также потенцировало ЛПС-индуцированную экспрессию мРНК ФНО α и ИЛ-6. Данные изменения ассоциировались с дозозависимым снижением продукции NO \cdot , а также экспрессии мРНК индуцибельной NO \cdot -синтазы. Авторы связывают изменения экспрессии провоспалительных цитокинов с наблюдаемой активацией сигнального пути p38 MAPK [145]. Более того, была продемонстрирована способность ртути к активации NF-kB [146], который является одним из ключевых регуляторов воспалительного ответа [147]. В то же время, имеются указания на тормозящий эффект ртути в отношении продукции ФНО α и ИЛ-1 в культивированных кератиноцитах [148].

Таким образом, результаты многочисленных исследований продемонстрировали выраженное влияние ртути на развитие окислительного и эндоплазматического стресса, а также развитие воспалительной реакции. Стоит отметить, что все вышеперечисленные процессы тесно взаимосвязаны в ходе реализации токсического действия ртути. Воздействие на данные механизмы может служить эффективным средством лечения хронической и острой интоксикации ртутью наряду с хелатированием металла.

References

1. Bender M., Lymberidi-Settimo E., Groth E. New mercury treaty exposes health risks. *J Public Health Policy* 2014; 35(1): 1-13.
2. Tchounwou P.B., Ayensu W.K., Ninashvili N., Sutton D. Environmental exposure to mercury and its toxicopathologic implications for public health. *Environ Toxicol* 2003; 18(3): 149-75.
3. Lamborg C.H., Hammerschmidt C.R., Bowman K.L., Swarr G.J., Munson K.M., Ohnemus D.C., Saito M.A. A global ocean inventory of anthropogenic mercury based on water column measurements. *Nature* 2014; 512(7512): 65-68.
4. Syversen T., Kaur P. The toxicology of mercury and its compounds. *J Trace Elem Med Biol.* 2012; 26(4): 215-26.
5. Haley B.E. Mercury toxicity: genetic susceptibility and synergistic effects. *Medical Veritas* 2005; 2(2): 535-42.
6. Clarkson T.W., Magos L., Myers G.J. The toxicology of mercury—current exposures and clinical manifestations. *N Engl J Med* 2003; 349(18): 1731-7.
7. Monnet-Tschudi F., Zurich M.G., Boschat C., Corbaz A., Honnegger P. Involvement of environmental mercury and lead in the etiology of neurodegenerative diseases. *Rev Environ Health* 2006; 21(2): 105-17.

8. Carocci A., Rovito N., Sinicropi M.S., Genchi G. Mercury toxicity and neurodegenerative effects. *Rev Environ Contam. Toxicol* 2014; 229: 1-18.
9. Farina M., Avila D.S., da Rocha J.B., Aschner M. Metals, oxidative stress and neurodegeneration: a focus on iron, manganese and mercury. *Neurochem Int* 2013; 62(5): 575-94.
10. Bartova J., Prochazkova J., Kratka Z., Benetkova K., Venclikova Z., Sterzl I. Dental amalgam as one of the risk factors in autoimmune diseases. *Neuro Endocrinol Lett* 2003; 24(1-2): 65-7.
11. Havarinasab S., Bjorn E., Nielsen J.B., Hultman P. Mercury species in lymphoid and non-lymphoid tissues after exposure to methyl mercury: correlation with autoimmune parameters during and after treatment in susceptible mice. *Toxicol Appl Pharmacol*; 2007 221(1): 21-8.
12. Nyland J.F., Fairweather D., Shirley D.L., Davis S.E., Rose N.R., Silbergeld E.K. Low-dose inorganic mercury increases severity and frequency of chronic coxsackievirus-induced autoimmune myocarditis in mice. *Toxicol Sci* 2012; 125(1): 134-43.
13. Virtanen J.K., Rissanen T.H., Voutilainen S., Tuomainen T.P. Mercury as a risk factor for cardiovascular diseases. *J Nutr Biochem* 2007; 18(2): 75-85.
14. Li S.J., Zhang S.H., Chen H.P., Zeng C.H., Zheng C.X., Li L.S., Liu Z.H. Mercury-induced membranous nephropathy: clinical and pathological features. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(3): 439-44.
15. Kobal A.B., Flisar Z., Miklavcic V., Dizdarevic T., Sesek-Brisiki A. Renal function in miners intermittently exposed to elemental mercury vapour. *Arh Hig Rada Toksikol* 2000; 51(4): 369-80.
16. Fowler B.A., Whittaker M.H., Elinder C.G. Mercury-induced renal effects. In: De Broe M.E., Porter G.A., Bennett W.M., Deray G. (eds) *Clinical Nephrotoxins*, 3rd edn. Springer, New York, 2008, pp. 811-826.
17. Park J.D., Zheng W. Human exposure and health effects of inorganic and elemental mercury. *Journal of Preventive Medicine and Public Health* 2012; 45(6): 344.
18. Cotton F.A., Wilkinson G., Murillo C.A., Bochmann M. *Advanced Inorganic Chemistry*, 6th edition. Wiley-Interscience, 1999. — 1376.
19. Greenwood N.N., Earnshaw A. *Chemistry of the Elements*. Elsevier, 1997, 1600 pp.
20. Eliav E., Kaldor U., Ishikawa Y. Transition energies of mercury and ekamercury (element 112) by the relativistic coupled-cluster method. *Physical Review A* 1995; 52(4): 2765-2769.
21. Kunkely H., Vogler A. Photoluminescence of tetranuclear mercury (II) complexes. *Chemical physics letters* 1989; 164 (6): 621-624.
22. Gillespie R.J., Granger P., Morgan K.R., Schrobilgen G.J. Mercury-199 NMR study of the mercury cations (Hg $^{2+}$, Hg $^{22+}$, Hg $^{32+}$, and Hg $^{42+}$): the first example of mercury-mercury spin-spin coupling. *Inorganic Chemistry* 1984; 23(7): 887-891.
23. Risher J.F., Murray H.E., Prince G.R. Organic mercury compounds: human exposure and its relevance to public health. *Toxicol Ind Health* 2002; 18(3): 109-60.
24. Ravichandran M. Interactions between mercury and dissolved organic matter—a review. *Chemosphere*. 2004. 55(3): 319-331.
25. Grdenic D. The structural chemistry of mercury. *Quarterly Reviews, Chemical Society* 1965; 19(3): 303-328.
26. Pearson R.G. Hard and soft acids and bases, HSAB, part 1: Fundamental principles. *Journal of Chemical Education* 1968; 45(9): 581.
27. Ghosh R., Jana A.D., Pal S., Mostafa G., Fun H.K., Ghosh B.K. Crystal engineering through [Hg (SCN) $_4$] $^{2-}$ templates: SS interaction mediated 3-D parallel interpenetration in the self-assembled superstructure of [Hg (SCN) $_4$] $^{2-}$ and protonated 2, 2'-dipyridylamine. *Cryst Eng Comm* 2007; 9(5): 353-357.
28. Van der Linden W.E., Beers C. Determination of the composition and the stability constants of complexes of mercury (II) with amino acids. *Anal Chim Acta* 1974; 68(1): 143-54.
29. Oram P.D., Fang X., Fernando Q., Letkeman P., Letkeman D. The formation of constants of mercury (II)-glutathione complexes. *Chem Res Toxicol* 1996; 9(4): 709-12.
30. Mah V., Jalilehvand F. Glutathione complex formation with mercury (II) in aqueous solution at physiological pH. *Chem Res Toxicol* 2010; 23(11): 1815-23.
31. Gradinaru R., Ionas A., Pui A., Zbancioc G., Drochioiu G. Interaction of inorganic mercury with CoA-SH and acyl-CoAs. *Bio-metals* 2011; 24(6): 1115-21.

32. Keizo W., Yasuo N. Toxic effects of several mercury compounds on SH and non-SH enzymes. *Toxicology Letters* 1979; 4(1): 49-55.
33. Bagger S., Breddam K., Byberg B.R. Binding of mercury(II) to protein thiol groups: a study of proteinase K and carboxypeptidase Y. *J Inorg Biochem* 1991; 42(2): 97-103.
34. Bramanti E., D'Ulivo A., Lampugnani L., Zamboni R., Raspi G. Application of mercury cold vapor atomic fluorescence spectrometry to the characterization of mercury-accessible -SH groups in native proteins. *Anal Biochem* 1999; 274(2): 163-73.
35. Chen C., Qu L., Li B., Xing L., Jia G., Wang T., Gao Y., Zhang P., Li M., Chen W., Chai Z. Increased oxidative DNA damage, as assessed by urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine concentrations, and serum redox status in persons exposed to mercury. *Clin Chem* 2005; 51(4): 759-67.
36. Al-azzawie H.F., Umran A., Hyader N.H. Oxidative stress, antioxidant status and DNA damage in a mercury exposure workers. *British J of Pharmacol and Toxicol* 2013; 4(3): 80-88.
37. Grotto D., Valentini J., Fillion M., Passos C.J., Garcia S.C., Mergler D., Barbosa F.Jr. Mercury exposure and oxidative stress in communities of the Brazilian Amazon. *Sci Total Environ* 2010; 408(4): 806-11.
38. Kobal A.B., Horvat M., Prezelj M., Briski A.S., Krsnik M., Dizdarevic T., Mazej D., Falnoga I., Stibilj V., Arneric N., Kobal D., Osredkar J. The impact of long-term past exposure to elemental mercury on antioxidative capacity and lipid peroxidation in mercury miners. *J Trace Elem Med Biol* 2004; 17(4): 261-74.
39. Al-Saleh I., Abduljabbar M., Al-Rouqi R., Elkhatib R., Alshabbaheen A., Shinwari N. Mercury (Hg) exposure in breast-fed infants and their mothers and the evidence of oxidative stress. *Biol Trace Elem Res* 2013; 153(1-3): 145-54.
40. Pollack A.Z., Schisterman E.F., Goldman L.R., Mumford S.L., Perkins N.J., Bloom M.S., Rudra C.B., Browne R.W., Wactawski-Wende J. Relation of blood cadmium, lead, and mercury levels to biomarkers of lipid peroxidation in premenopausal women. *Am J Epidemiol* 2012; 175(7): 645-52.
41. Zahir F., Rizvi S.J., Haq S.K., Khan R.H. Effect of methyl mercury induced free radical stress on nucleic acids and protein: Implications on cognitive and motor functions. *Indian J Clin Biochem* 2006; 21(2): 149-52.
42. Shinada M., Muto H., Okamura Y., Takizawa Y. Induction of phospholipid peroxidation and its characteristics by methylmercury chloride and mercuric chloride in rat kidney. *Chemosphere* 1990; 21(1): 57-67.
43. Yonaha M., Saito M., Sagai M. Stimulation of lipid peroxidation by methyl mercury in rats. *Life Sci* 1983; 32(13): 1507-14.
44. Lin T.H., Huang Y.L., Huang S.F. Lipid peroxidation in liver of rats administered with methyl mercuric chloride. *Biol Trace Elem Res* 1996; 54(1): 33-41.
45. Huang Y.L., Cheng S.L., Lin T.H. Lipid peroxidation in rats administered with mercuric chloride. *Biol Trace Elem Res* 1996; 52(2): 193-206.
46. Mahboob M., Shireen K.F., Atkinson A., Khan A.T. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activity in different organs of mice exposed to low level of mercury. *J Environ Sci Health B* 2001; 36(5): 687-97.
47. Farina M., Soares F.A., Zeni G., Souza D.O., Rocha J.B. Additive pro-oxidative effects of methylmercury and selenenylselenide in liver from suckling rat pups. *Toxicol Lett* 2004; 146(3): 227-35.
48. Hijova E., Nistiar F., Sipulova A. Changes in ascorbic acid and malondialdehyde in rats after exposure to mercury. *Bratisl Lek Listy* 2005; 106(8-9): 248-51.
49. Chen C., Qu L., Zhao J., Liu S., Deng G., Li B., Zhang P., Chai Z. Accumulation of mercury, selenium and their binding proteins in porcine kidney and liver from mercury-exposed areas with the investigation of their redox responses. *Sci Total Environ* 2006; 366(2-3): 627-37.
50. Watanabe C., Kasanuma Y., Dejima Y., Satoh H. The effect of prenatal methylmercury exposure on the GSH level and lipid peroxidation in the fetal brain and placenta of mice. *The Tohoku journal of experimental medicine* 1999; 187(2): 121-126.
51. Yin Z., Milatovic D., Aschner J.L., Syversen T., Rocha J.B., Souza D.O., Sidoryk M., Albrecht J., Aschner M. Methylmercury induces oxidative injury, alterations in permeability and glutamine transport in cultured astrocytes. *Brain Res* 2007; 1131(1): 1-10.
52. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997; 82(2): 291-5.
53. Valko M., Morris H., Cronin M.T. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem* 2005; 12(10): 1161-208
54. Sarafian T.A., Vartavarian L., Kane D.J., Bredesen D.E., Verity M.A. bcl-2 expression decreases methyl mercury-induced free-radical generation and cell killing in a neural cell line. *Toxicol Lett* 1994; 74(2): 149-55.
55. Ni M., Li X., Yin Z., Jiang H., Sidoryk-Wegrzynowicz M., Milatovic D., Cai J., Aschner M. Methylmercury induces acute oxidative stress, altering Nrf2 protein level in primary microglial cells. *Toxicol Sci* 2010; 116(2): 590-603.
56. Shanker G., Aschner J.L., Syversen T., Aschner M. Free radical formation in cerebral cortical astrocytes in culture induced by methylmercury. *Brain Res Mol Brain Res* 2004; 128(1): 48-57.
57. Ariza M.E., Bijur G.N., Williams M.V. Lead and mercury mutagenesis: role of H₂O₂, superoxide dismutase, and xanthine oxidase. *Environ Mol Mutagen* 1998; 31(4): 352-61.
58. Porras A.G., Olson J.S., Palmer G. The reaction of reduced xanthine oxidase with oxygen. Kinetics of peroxide and superoxide formation. *J Biol Chem* 1981; 256(17): 9006-103.
59. Aguado A., Galan M., Zhenyukh O., Wiggers G.A., Roque F.R., Redondo S., Pecanha F., Martin A., Fortunato A., Cachofeiro V., Tejerina T., Salices M., Briones A.M. Mercury induces proliferation and reduces cell size in vascular smooth muscle cells through MAPK, oxidative stress and cyclooxygenase-2 pathways. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013; 268(2): 188-200.
60. Rizzetti D.A., Torres J.G., Escobar A.G., Pecanha F.M., Santos F.W., Puntel R.L., Alonso M.J., Briones A.M., Salices M., Vassallo D.V., Wiggers G.A. Apocynin prevents vascular effects caused by chronic exposure to low concentrations of mercury. *PLoS One*. 2013; 8(2): e55806.
61. Hoffman M., Autor A.P. Production of superoxide anion by an NADPH-oxidase from rat pulmonary macrophages. *FEBS Lett* 1980; 121(2): 352-4.
62. Lund B.O., Miller D.M., Woods J.S. Mercury-induced H₂O₂ production and lipid peroxidation *in vitro* in rat kidney mitochondria. *Biochem Pharmacol* 1991; 42 Suppl: S181-7.
63. Lison D., Dubois P., Lauwerys R. In vitro effect of mercury and vanadium on superoxide anion production and plasminogen activator activity of mouse peritoneal macrophages. *Toxicol Lett* 1988; 40(1): 29-36.
64. Miller D.M., Woods J.S. Redox activities of mercury-thiol complexes: implications for mercury-induced porphyria and toxicity. *Chem Biol Interact* 1993; 88(1): 23-35.
65. Aliaga M.E., Lopez-Alarcon C., Barriga G., Olea-Azar C., Speisky H. Redox-active complexes formed during the interaction between glutathione and mercury and/or copper ions. *J Inorg Biochem* 2010; 104(10): 1084-90.
66. Ribarov S.R., Benov L.C., Marcova V.I., Benchev I.C. Hemoglobin-catalyzed lipid peroxidation in the presence of mercuric chloride. *Chem Biol Interact* 1983; 45(1): 105-12.
67. Milaeva E., Petrosyan V., Berberova N., Pimenov Y., Pellerito L. Organic derivatives of mercury and tin as promoters of membrane lipid peroxidation. *Bioinorg Chem Appl* 2004; 2(1-2): 69-91.
68. Lee Y.W., Ha M.S., Kim Y.K. Role of reactive oxygen species and glutathione in inorganic mercury-induced injury in human glioma cells. *Neurochem Res* 2001; 26(11): 1187-93.
69. James S.J., Slikker W.3rd, Melnyk S., New E., Pogribna M., Jernigan S. Thimerosal neurotoxicity is associated with glutathione depletion: protection with glutathione precursors. *Neurotoxicology* 2005; 26(1): 1-8.
70. Chang J.Y., Tsai P.F. Prevention of methylmercury-induced mitochondrial depolarization, glutathione depletion and cell death by 15-deoxy-delta-12,14-prostaglandin J(2). *Neurotoxicology* 2008; 29(6): 1054-61.
71. Stringari J., Nunes A.K., Franco J.L., Bohrer D., Garcia S.C., Dafre A.L., Milatovic D., Souza D.O., Rocha J.B., Aschner M., Farina M. Prenatal methylmercury exposure hampers glutathione antioxidant system ontogenesis and causes long-lasting oxidative stress in the mouse brain. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008; 227(1): 147-54.
72. Sin W.C., Wong M.K., Sin Y.M. Changes in tissue glutathione and mercury concentrations in rats following mercuric chloride injection through the hepatic portal vein. *Bull Environ Contam Toxicol* 1989; 42(6): 942-8.
73. Woods J.S., Ellis M.E. Up-regulation of glutathione synthesis in rat kidney by methyl mercury. Relationship to mercury-induced oxidative stress. *Biochem Pharmacol* 1995; 50(10): 1719-24.

74. Kobal A.B., Prezelj M., Horvat M., Krsnik M., Gibicar D., Osredkar J. Glutathione level after long-term occupational elemental mercury exposure. *Environ Res* 2008; 107(1): 115-23.
75. Hirota Y., Yamaguchi S., Shimojoh N., Sano K.I. Inhibitory effect of methylmercury on the activity of glutathione peroxidase. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980; 53(1): 174-6.
76. Franco J.L., Posser T., Dunkley P.R., Dickson P.W., Mattos J.J., Martins R., Bainy A.C., Marques M.R., Dafre A.L., Farina M. Methylmercury neurotoxicity is associated with inhibition of the antioxidant enzyme glutathione peroxidase. *Free Radic Biol Med* 2009; 47(4): 449-57.
77. Farina M., Campos F., Vendrell I., Berenguer J., Barzi M., Pons S., Sunol C. Probuocol increases glutathione peroxidase-1 activity and displays long-lasting protection against methylmercury toxicity in cerebellar granule cells. *Toxicol Sci* 2009; 112(2): 416-26.
78. Usuki F., Yamashita A., Fujimura M. Post-transcriptional defects of antioxidant selenoenzymes cause oxidative stress under methylmercury exposure. *J Biol Chem* 2011; 286(8): 6641-9.
79. Black R.S., Whanger P.D., Tripp M.J. Influence of silver, mercury, lead, cadmium, and selenium on glutathione peroxidase and transferase activities in rats. *Biol Trace Elem Res* 1979; 1(4): 313-24.
80. Wada O., Yamaguchi N., Ono T., Nagahashi M., Morimura T. Inhibitory effect of mercury on kidney glutathione peroxidase and its prevention by selenium. *Environmental Research* 1976; 12(1): 75-80.
81. Chen C., Yu H., Zhao J., Li B., Qu L., Liu S., Zhang P., Chai Z. The roles of serum selenium and selenoproteins on mercury toxicity in environmental and occupational exposure. *Environ Health Perspect* 2006; 114(2): 297-301.
82. Cuello S., Goya L., Madrid Y., Campuzano S., Pedrero M., Bravo L., Camara C., Ramos S. Molecular mechanisms of methylmercury-induced cell death in human HepG2 cells. *Food Chem Toxicol* 2010; 48(5): 1405-11.
83. Mykkanen H.M., Ganther H.E. Effect of mercury on erythrocyte glutathione reductase activity. *In vivo* and *in vitro* studies. *Bull Environ Contam Toxicol* 1974; 12(1): 10-6.
84. Zabinski Z., Dabrowski Z., Moszczynski P., Rutowski J. The activity of erythrocyte enzymes and basic indices of peripheral blood erythrocytes from workers chronically exposed to mercury vapours. *Toxicol Ind Health* 2000; 16(2): 58-64.
85. Benov L.C., Benchev I.C., Monovich O.H. Thiol antidotes effect on lipid peroxidation in mercury-poisoned rats. *Chem Biol Interact* 1990; 76(3): 321-32.
86. Garcia-Sevillano M.A., Garcia-Barrera T., Navarro F., Gomez-Ariza J.L. Absolute quantification of superoxide dismutase in cytosol and mitochondria of mice hepatic cells exposed to mercury by a novel metallomic approach. *Analytica Chimica Acta* 2014; 842: 42-50.
87. Kumagai Y., Homma-Takeda S., Shinyashiki M., Shimojo N. Alterations in superoxide dismutase isozymes by methylmercury. *Applied organometallic chemistry* 1997; 11(8): 635-643.
88. Kumagai Y., Nagafune J., Mizukado S., Shinyashiki M., Shimojo N. 3C-03 Alterations in Gene Expression, Protein Content and Enzyme Activity of Mouse Kidney Mn-SOD by Inorganic Mercury. *Journal of toxicological sciences* 1997; 22(4): 372.
89. Shimojo N., Kumagai Y., Homma-Takeda S., Shinyashiki M., Takasawa N., Kushida K. Isozyme selective induction of mouse pulmonary superoxide dismutase by the exposure to mercury vapor. *Environ Toxicol Pharmacol* 1996; 2(1): 35-7.
90. Bando I., Reus M.I., Andres D., Cascales M. Endogenous antioxidant defence system in rat liver following mercury chloride oral intoxication. *J Biochem Mol Toxicol* 2005; 19(3): 154-61.
91. Abdel-Hamid H.A., Fahmy F.C., Sharaf I.A. Influence of free radicals on cardiovascular risk due to occupational exposure to mercury. *The Journal of the Egyptian Public Health Association* 2001; 76(1-2): 53-69.
92. Perrin-Nadif R., Dusch M., Koch C., Schmitt P., Mur J.M. Catalase and superoxide dismutase activities as biomarkers of oxidative stress in workers exposed to mercury vapors. *J Toxicol Environ Health* 1996; 48(2): 107-19.
93. Sorg O., Schilter B., Honegger P., Monnet-Tschudi F. Increased vulnerability of neurones and glial cells to low concentrations of methylmercury in a prooxidant situation. *Acta Neuropathol* 1998; 96(6): 621-7.
94. De Freitas A.S., Funck V.R., Rotta Mdos S., Bohrer D., Morschbacher V., Puntel R.L., Nogueira C.W., Farina M., Aschner M., Rocha J.B. Diphenyl diselenide, a simple organoselenium compound, decreases methylmercury-induced cerebral, hepatic and renal oxidative stress and mercury deposition in adult mice. *Brain Res Bull* 2009; 79(1): 77-84.
95. Yasutake A., Nakano A., Miyamoto K., Eto K. Chronic effects of methylmercury in rats. I. Biochemical aspects. *Tohoku J Exp Med* 1997; 182(3): 185-96.
96. Barcelos G.R., Grotto D., Serpeloni J.M., Angeli J.P., Rocha B.A., de Oliveira Souza V.C., Vicentini J.T., Emanuelli T., Bastos J.K., Antunes L.M., Knasmuller S., Barbosa F.Jr. Protective properties of quercetin against DNA damage and oxidative stress induced by methylmercury in rats. *Arch Toxicol* 2011; 85(9): 1151-7.
97. Pinheiro M.C., Macchi B.M., Vieira J.L., Oikawa T., Amoras W.W., Guimaraes G.A., Costa C.A., Crespo-Lopez M.E., Herculano A.M., Silveira L.C., do Nascimento J.L. Mercury exposure and antioxidant defenses in women: a comparative study in the Amazon. *Environ Res* 2008; 107(1): 53-9.
98. Queiroz M.L., Pena S.C., Salles T.S., de Capitani E.M., Saad S.T. Abnormal antioxidant system in erythrocytes of mercury-exposed workers. *Hum Exp Toxicol* 1998; 17(4): 225-30.
99. Holmgren A., Lu J. Thioredoxin and thioredoxin reductase: current research with special reference to human disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 396(1): 120-4.
100. Hansen J.M., Zhang H., Jones D.P. Differential oxidation of thioredoxin-1, thioredoxin-2, and glutathione by metal ions. *Free Radic Biol Med* 2006; 40(1): 138-45.
101. Wataha J.C., Lewis J.B., McCloud V.V., Shaw M., Omata Y., Lockwood P.E., Messer R.L., Hansen J.M. Effect of mercury(II) on Nrf2, thioredoxin reductase-1 and thioredoxin-1 in human monocytes. *Dent Mater* 2008; 24(6): 765-72.
102. Carvalho C.M., Chew E.H., Hashemy S.I., Lu J., Holmgren A. Inhibition of the human thioredoxin system. A molecular mechanism of mercury toxicity. *J Biol Chem* 2008; 283(18): 11913-23.
103. Carvalho C.M., Lu J., Zhang X., Arner E.S., Holmgren A. Effects of selenite and chelating agents on mammalian thioredoxin reductase inhibited by mercury: implications for treatment of mercury poisoning. *FASEB J* 2011; 25(1): 370-81.
104. Wagner C., Sudati J.H., Nogueira C.W., Rocha J.B. *In vivo* and *in vitro* inhibition of mice thioredoxin reductase by methylmercury. *Biometals* 2010; 23(6): 1171-7.
105. Branco V., Canario J., Lu J., Holmgren A., Carvalho C. Mercury and selenium interaction *in vivo*: effects on thioredoxin reductase and glutathione peroxidase. *Free Radic Biol Med* 2012; 52(4): 781-93.
106. Sharma S.K., Goloubinoff P., Christen P. Heavy metal ions are potent inhibitors of protein folding. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 372(2): 341-5.
107. Kitamura M., Hiramatsu N. The oxidative stress: endoplasmic reticulum stress axis in cadmium toxicity. *Biometals* 2010; 23(5): 941-50.
108. Qian Y., Tiffany-Castiglioni E. Lead-induced endoplasmic reticulum (ER) stress responses in the nervous system. *Neurochem Res* 2003; 28(1): 153-62.
109. Qian Y., Falahatpisheh M.H., Zheng Y., Ramos K.S., Tiffany-Castiglioni E. Induction of 78 kD glucose-regulated protein (GRP78) expression and redox-regulated transcription factor activity by lead and mercury in C6 rat glioma cells. *Neurotox Res* 2001; 3(6): 581-9.
110. Usuki F., Fujita E., Sasagawa N. Methylmercury activates ASK1/JNK signaling pathways, leading to apoptosis due to both mitochondria- and endoplasmic reticulum (ER)-generated processes in myogenic cell lines. *Neurotoxicology* 2008; 29(1): 22-30.
111. Stacchiotti A., Li Volti G., Lavazza A., Rezzani R., Rodela L.F. Schisandrin B stimulates a cytoprotective response in rat liver exposed to mercuric chloride. *Food Chem Toxicol* 2009; 47(11): 2834-40.
112. Liu H., Qian J., Wang F., Sun X., Xu X., Xu W., Zhang X., Zhang X. Expression of two endoplasmic reticulum stress markers, GRP78 and GADD153, in rat retinal detachment model and its implication. *Eye (Lond)* 2010; 24(1): 137-44.
113. Usuki F., Fujimura M., Yamashita A. Endoplasmic reticulum stress preconditioning attenuates methylmercury-induced cellular damage by inducing favorable stress responses. *Sci Rep* 2013; 3: 2346.
114. Ou Y.C., Thompson S.A., Kirchner S.C., Kavanagh T.J., Faustman E.M. Induction of growth arrest and DNA damage-inducible genes Gadd45 and Gadd153 in primary rodent embryonic cells following exposure to methylmercury. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 147(1): 31-8.
115. Faustman E.M., Ponce R.A., Ou Y.C., Mendoza M.A., Lewandowski T., Kavanagh T. Investigations of methylmercury-induced

alterations in neurogenesis. *Environ Health Perspect* 2002; 110(5): 859-64.

116. Zhang Y., Jiang X., Zhao X., Qian H., Wang S., Xing G., Wang S., Lu R. Time-course effect and region-specificity of endoplasmic reticulum stress in rat brains acutely exposed by methylmercury. *Wei Sheng Yan Jiu* 2010; 39(3): 271-4 [Article in Chinese].

117. Zhang Y., Lu R., Liu W., Wu Y., Qian H., Zhao X., Wang S., Xing G., Yu F., Aschner M. Hormetic effects of acute methylmercury exposure on grp78 expression in rat brain cortex. *Dose Response* 2013; 11(1): 109-20.

118. Lee A.S. The ER chaperone and signaling regulator GRP78/BiP as a monitor of endoplasmic reticulum stress. *Methods* 2005; 35(4): 373-81.

119. Stacchiotti A.I., Morandini F., Bettoni F., Schena I., Lavazza A., Grigolato P.G., Apostoli P., Rezzani R., Aleo M.F. Stress proteins and oxidative damage in a renal derived cell line exposed to inorganic mercury and lead. *Toxicology*. 2009 Oct 29;264(3):215-24. doi: 10.1016/j.tox.2009.08.014. Epub 2009 Aug 29.

120. Goering P.L., Thomas D., Rojko J.L., Lucas A.D. Mercuric chloride-induced apoptosis is dependent on protein synthesis. *Toxicol Lett* 1999; 105(3): 183-95.

121. Carranza-Rosales P., Said-Fernandez S., Sepulveda-Saavedra J., Cruz-Vega D.E., Gandolfi A.J. Morphologic and functional alterations induced by low doses of mercuric chloride in the kidney OK cell line: ultrastructural evidence for an apoptotic mechanism of damage. *Toxicology* 2005; Jun 1;210(2-3): 111-21

122. He X., Liang M. Shortening of Mitochondria and Dilation of Endoplasmic Reticulum in the Medullary Thick Ascending Limb of Dahl Salt-Sensitive Rats. *Hypertension* 2013; 62(3) — A479

123. Gardner R.M., Nyland J.F., Silva I.A., Ventura A.M., de Souza J.M., Silbergeld E.K. Mercury exposure, serum antinuclear/antinucleolar antibodies, and serum cytokine levels in mining populations in Amazonian Brazil: a cross-sectional study. *Environ Res* 2010; 110(4): 345-54.

124. Nyland J.F., Fillion M., Barbosa F.Jr., Shirley D.L., Chine C., Lemire M., Mergler D., Silbergeld E.K. Biomarkers of methylmercury exposure immunotoxicity among fish consumers in Amazonian Brazil. *Environ Health Perspect* 2011; 119(12): 1733-8.

125. Gump B.B., MacKenzie J.A., Dumas A.K., Palmer C.D., Parsons P.J., Segu Z.M., Mechref Y.S., Bendinskas K.G. Fish consumption, low-level mercury, lipids, and inflammatory markers in children. *Environ Res* 2012; 112: 204-11.

126. Nyland J.F., Wang S.B., Shirley D.L., Santos E.O., Ventura A.M., de Souza J.M., Silbergeld E.K. Fetal and maternal immune responses to methylmercury exposure: a cross-sectional study. *Environ Res* 2011; 111(4): 584-9.

127. Kim S.H., Johnson V.J., Sharma R.P. Oral exposure to inorganic mercury alters T lymphocyte phenotypes and cytokine expression in BALB/c mice. *Arch Toxicol* 2003; 77(11): 613-20.

128. Kim S.H., Sharma R.P. Mercury alters endotoxin-induced inflammatory cytokine expression in liver: differential roles of p38 and extracellular signal-regulated mitogen-activated protein kinases. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2005; 27(1): 123-35.

129. Tunali-Akbay T., Sener G., Salvarli H., Schirli O., Yarat A. Protective effects of Ginkgo biloba extract against mercury(II)-induced cardiovascular oxidative damage in rats. *Phytother Res* 2007; 21(1): 26-31.

130. Rumbelhi W.K., Fitzgerald S.D., Vrable R.A. P3B72-Pro-inflammatory cytokine pattern in urine and serum of mice given a sub-nephrotoxic dose of mercuric chloride. *Toxicology Letters* 1998; 95: 169-170.

131. Liu J., Lei D., Waalkes M.P., Beliles R.P., Morgan D.L. Genomic analysis of the rat lung following elemental mercury vapor exposure. *Toxicol Sci* 2003; 74(1): 174-81.

132. Gardner R.M., Nyland J.F., Evans S.L., Wang S.B., Doyle K.M., Crainiceanu C.M., Silbergeld E.K. Mercury induces an unopposed inflammatory response in human peripheral blood mononuclear cells *in vitro*. *Environ Health Perspect* 2009; 117(12): 1932-8.

133. Gardner R.M., Nyland J.F., Silbergeld E.K. Differential immunotoxic effects of inorganic and organic mercury species *in vitro*. *Toxicol Lett* 2010; 198(2): 182-90.

134. Villanueva M.B.G., Koizumi S., Jonai H. Cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells after exposure to heavy metals. *Journal of health science* 2000; 46(5): 358-362.

135. Hemdan N.Y., Lehmann I., Wichmann G., Lehmann J., Emmrich F., Sack U. Immunomodulation by mercuric chloride *in vitro*: application of different cell activation pathways. *Clin Exp Immunol* 2007; 148(2): 325-37.

136. De Vos G., Jerschow E., Liao Z., Rosenstreich D. Effects of fluoride and mercury on human cytokine response *in vitro*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2004; 113(2): S66.

137. De Vos G., Abotaga S., Liao Z., Jerschow E., Rosenstreich D. Selective effect of mercury on Th2-type cytokine production in humans. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2007; 29(3-4): 537-48.

138. Zdolsek J.M., Soder O., Hultman P. Mercury induces *in vivo* and *in vitro* secretion of interleukin-1 in mice. *Immunopharmacology* 1994; 28(3): 201-8.

139. Pollard K.M., Landberg G.P. The *in vitro* proliferation of murine lymphocytes to mercuric chloride is restricted to mature T cells and is interleukin 1 dependent. *Int Immunopharmacol* 2001; 1(3): 581-93.

140. Hu H., Abedi-Valugerdi M., Moller G. Pretreatment of lymphocytes with mercury *in vitro* induces a response in T cells from genetically determined low-responders and a shift of the interleukin profile. *Immunology* 1997; 90(2): 198-204.

141. Wu Z., Turner D.R., Oliveira D.B. IL-4 gene expression up-regulated by mercury in rat mast cells: a role of oxidant stress in IL-4 transcription. *Int Immunol* 2001; 13(3): 297-304.

142. Walczak-Drzewiecka A., Wyczolkowska J., Dastych J. c-Jun N-terminal kinase is involved in mercuric ions-mediated interleukin-4 secretion in mast cells. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136(2): 181-90.

143. Dastych J., Walczak-Drzewiecka A., Wyczolkowska J., Metcalfe D.D. Murine mast cells exposed to mercuric chloride release granule-associated N-acetyl-beta-D-hexosaminidase and secrete IL-4 and TNF-alpha. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(6): 1108-14.

144. Kempuraj D., Asadi S., Zhang B., Manola A., Hogan J., Peterson E., Theoharides T.C. Mercury induces inflammatory mediator release from human mast cells. *J Neuroinflammation* 2010; 7: 20.

145. Kim S.H., Johnson V.J., Sharma R.P. Mercury inhibits nitric oxide production but activates proinflammatory cytokine expression in murine macrophage: differential modulation of NF-kappaB and p38 MAPK signaling pathways. *Nitric Oxide* 2002; 7(1): 67-74.

146. Park H.J., Youn H.S. Mercury induces the expression of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase. *Toxicol Ind Health* 2013; 29(2): 169-74.

147. Baldwin A.S.Jr. The NF-kappa B and I kappa B proteins: new discoveries and insights. *Annu Rev Immunol* 1996; 14: 649-83.

148. Zefferino R., Piccaluga S., Lasalvia M., D' Andrea G., Margaglione M., Ambrosi L. Role of tumour necrosis factor alpha and interleukin 1 beta in promoter effect induced by mercury in human keratinocytes. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006; 19(4): 15-20.

Received 09.10.2015

Universal mechanisms of mercury toxicity

**Tinkov A.A.^{1,2}, Ajsuvakova O.P.³, Skalnaya M.G.⁴, Popova E.V.¹, Sinitskiy A.I.⁵,
Nemereshina O.N.¹, Gatiatulina E.R.¹, Skalny A.V.^{2,4}, Nikonorov A.A.¹**

¹ – Department of Biochemistry, Orenburg State Medical Academy, Russia, Orenburg, 460000, Sovetskaya St., 6

² – Laboratory of biotechnology and applied bioelementology, Yaroslavl State University, Russia, Yaroslavl, 150000, Sovetskaya st., 14

³ – Department of Chemistry and Methods of Chemistry Teaching, Orenburg State Pedagogical University,
Russia, Orenburg, 460014, Sovetskaya st., 19

⁴ – Autonomous non-commercial organization «Centre for Biotic Medicine», Russia, Moscow 105064, Zemlyanoy Val St. 46

⁵ – Department of chemistry of the pharmaceutical faculty, South Ural State Medical University,
Russia, Chelyabinsk, 453092, Vorovskogo st., 64

Mercury is the one of the most toxic inorganic pollutants. Despite the presence of multiple pathologic states associated with mercury exposure, their pathogenesis involves universal mechanisms of mercury toxicity. The existing scholarly data indicate a significant role of oxidative and endoplasmic reticulum stress and inflammation in mercury toxicity. The present review summarizes current data on prooxidant effect of mercury, its influence on certain enzymatic and non-enzymatic antioxidants. The development of endoplasmic reticulum stress and inflammation in response to mercury exposure is also reviewed. The existing data indicate a significant therapeutic potential of modulation of these processes in treatment of mercury intoxication

Key words: mercury, oxidative stress, inflammation, endoplasmic reticulum stress