

І.М. Трахтенберг, академік АМН України, Ю. Б. Чайковський*, член-кор. АМН України, Л. М. Сокурєнко*, к. м. н.

МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ РТУТНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

Інститут медицини праці АМН України, м. Київ

**Національний медичний університет*

ім. О. О. Богомольця, м. Київ

Існує велика кількість літератури, присвяченої проблемам клініки, лікування і профілактики гострих і хронічних отруєнь ртуттю, але в той же час механізми токсичної дії описані лише фрагментарно, і вимагають подальшого вивчення. Патогенез отруєнь важкими металами, зокрема ртуттю, формують фізіологічні реакції, структурні перетворення і обмінні порушення, але в їх основі завжди лежать тканинні, клітинні і субклітинні субстрати. Тому вивчення морфологічних порушень є пріоритетним у вирішенні питань патогенезу [2].

На теперішній момент відомі загальні механізми дії ксенобіотиків на клітину: генотоксичність (порушення структури і процесів репарації ДНК, нестабільність хромосом, хромосомна аберація), ферментотоксичність (за рахунок зв'язування SH-груп ферментів або витіснення есенціальних металів з металоферментів) і мембранотоксична дія [1, 20]. Цитотоксичність металів обумовлена трьома взаємозв'язаними механізмами: посиленням перекисного окислення ліпідів [77], пригніченням мітохондріального дихання та порушенням кальцієвого гомеостазу клітини [1, 6, 7, 21, 32].

Посилення перекисного окислення ліпідів. Дія оксидантів на клітини епітелію нирок приводила до зниження активності цитохром-С-оксидази, нікотинамід-аденін-динуклеотид-дегідрогенази, АТФ-ази, нікотинамід-аденін-динуклеотид-оксидази і сукцинат-дегідрогенази [40, 42, 85]. Виявлена цитотоксичність ртуті на епітеліальні клітини бронхів пов'язана з оксидативним стресом [62]. Крім того, посилення металами вільно-радикального окислення може призводити до

утворення ДНК-гідропероксидів і обумовлювати генотоксичну дію металів [4, 41]. Перекисне окислення ліпідів, індуковане солями ртуті, найбільш інтенсивно відбувається в мітохондріях та призводить до порушення їх функції [68]. Проте, використання інгібіторів мітохондріального дихання (динітрофенолу та інших) саме по собі сприяє активації вільно-радикального окислення [84]. Тому неясно, чи є порушення функції мітохондрій при дії солей ртуті і інших важких металів вторинним по відношенню до активації перекисного окислення ліпідів або навпаки [1]. Під дією ртуті посилюється перекисне окислення ліпідів в еритроцитах людини з підвищенням рівня в них малонового діальдегіду і зниженні фракції відновленого глутатіону крові [14, 15, 71]. Ртуть активує фосфоліпазу ендотеліальних клітин судин [61].

Пригнічення мітохондріального дихання. Мітохондрії є мішенню для токсичної дії солей важких металів, що підтверджується зміною їх форми, структури та розмірів при морфологічних дослідженнях нирок і печінки тварин, які піддавалися дії солей важких металів [56]. Це може бути пов'язано з переважним розподілом важких металів в мітохондріальній фракції клітин [65]. В основі інгібуючої дії металів на функцію мітохондрій може лежати їх здатність змінювати мембранний потенціал [1]. Мембранний потенціал мітохондрій визначається градієнтом іонів водню, продукований мітохондріальним електронним транспортним ланцюгом. Колапс електрохімічного градієнту може бути наслідком пошкодження як дихального ланцюга мітохондрій, так і циклу Кребса [1, 80]. Копропорфіринурію, що виявляється при

хронічній дії малих доз ртуті, пов'язують з блокадою копропорфіриногеноксидази, локалізованої в міжмембранному просторі мітохондрій [1, 73]. Порушення функції мітохондрій при дії ртуті підтверджується зниженням продукції макроергів, зменшенням співвідношення АТФ/АДФ [57], падінням активності АТФ-залежних ферментних систем, перш за все К-Na-АТФази, на частку якої припадає близько 1/3 всієї клітинної АТФ, Са-Mg-АТФази за рахунок порушення фосфорилування ферментів. Майже у половини хворих, що проживають в районах, несприятливих по наявності солей важких металів, мало місце зниження активності Са-АТФази і Mg-АТФази, а також відсутність або їх слабка активність у відповідь на стимулюючу дію білка кальцієвого каналу [1, 28]. Зміна активності АТФаз призводить до електrolітичних порушень і, зрештою, до зміни мембранного потенціалу клітини [1, 80].

Порушенням кальцієвого гомеостазу клітини. Під дією ртуті відмічалося зменшення концентрації фосфатиділінозиту, що супроводжується зниженням проліферації Т-лімфоцитів, експресії IL-2 рецепторів клітин [3, 74]. Важкі метали можуть впливати на кальцій-рецепторну систему безпосередньо (шляхом заміни кальцію на рецепторах) або опосередковано (через зміну потоку кальцію в клітину). Так, свинець, кадмій, ртуть, миш'як блокують потенціал-чутливі кальцієві канали клітин [1, 80]. Підвищення концентрації внутріклітинного кальцію супроводжується загибеллю клітин за рахунок незворотної активації фосфоліпаз, ендонуклеаз, протеаз і зміни цитоскелету клітини в результаті деполаризації актину і тубуліну [72]. Використання блокатора кальцієвих каналів верапамілу захищає клітини від цитотоксичної дії солей важких металів [1, 85]. Дослідження механізмів остеотоксичної і гіпертензивної дії ртуті показало наявність активації кальмодулін-залежної фосфодіестерази, яка бере участь у деградації циклічних нуклеотидів [1]. Активация кальцій-ендонуклеази з подальшою фрагментацією ДНК може лежати в основі мутагенної дії важких металів [1]. Ртуть потенціює вихід кальцію з нефроцитів і гепато-

цитів, що веде до падіння мембранного потенціалу [69]. В основі даного феномена може лежати здатність металів зв'язувати SH-групи мембранних білків і активувати фосфоліпазу А з подальшим підвищенням клітинної проникності [1, 69].

Генотоксичність. Генотоксичність — порушення структури і процесів репарації ДНК, нестабільність хромосом, хромосомна аберація. Метилртуть потенціює апоптоз впливаючи на ген p53, який відповідає за активацію механізмів апоптозу, таким чином індукуючи цитотоксичність [59].

Ферментотоксична дія. Ферментотоксична дія відбувається за рахунок зв'язування ES-груп ферментів або витіснення есенціальних металів з металоферментів [12, 31]

Відомо, що ртуть належить до меркаптідоутворюючих тіолових отрут, що блокують SH-групи піруватоксидазної системи, яка містить ковалентно-зв'язаний дитіоловий кофактор — ліпоєву кислоту. Іони ртуті блокують сульфгідрильні групи білків, цистеїну, унітіолу, гемоглобіну і небілкових гемолізатів еритроцитів [13]. Існує велика кількість тіолових ферментів, представниками яких є дегідрогенази, ферменти обміну амінокислот, вуглеводів і жирів, біосинтезу білків. Ці ферменти відіграють значну роль в м'язовому скороченні, окислювальному фосфорилуванні, нервовій діяльності, поділі клітин. Пригнічення активності ферментів або, навпаки, її зростання може бути пов'язано із порушенням його тривимірної структури, внутрішньомолекулярних зв'язків або деформуючого впливу інгібітору на молекулу білка [27].

Глутатіон захищає SH-групи внутріклітинних ферментів від окислення, блокування важкими металами, бере участь в усуненні вільних радикалів і перекисів. Глутатіонова система відіграє важливу роль в механізмах захисту нервових клітин при різних токсичних порушеннях гомеостазу. При мікромеркуріалізмі розвивається її недостатність. В основі структурно-функціональних порушень лежить нагромадження в тканинах нервової системи продуктів, які окисляють поверхнево розташовані і структурно замасковані білкові SH-групи. Комплекси MeHg (метилртуть) з

цистеїном та глутатіоном включаються у механізми тканинного транспорту. В еритроцитах Hg^{2+} зв'язується з сульфгідрильними групами гемоглобіну та глутатіону, а у плазмі — з альбуміном та іншими макромолекулами. MeHg взаємодіє з L-амінокислотами, зокрема з метіоніном.

Мембранотоксична дія Ще одним елементом токсичної дії ртуті є порушення проникності клітинних мембран. За рахунок прояву таких пошкоджень мембран еритроцитів, як зниження осмотичної резистентності, зміна основної, лужної і сапонінової резистентності еритроцитів, відбувається гемолітична дія ртуті [27].

Розподіл в органах. Розподіл в органах відбувається в залежності від шляху надходження в організм. Головним шляхом для парів ртуті є інгаляційний, 100 % ртуті та 80 % метилртуті абсорбується в легенях завдяки швидкій дифузії крізь альвеолярні мембрани [9, 51], при цьому щонайменше 50% розчиняється у плазмі та розподіляється у різних органах [22, 23]. Після надходження в кров відбувається швидке окислення до Hg^{2+} частково у еритроцитах, а частково — в інших тканинах [26]. Близько половини ртутних парів акумулюється альвеолами легень, окислюється до Hg^{2+} , надалі вивільнюється у плазму протягом двох днів [16-18]. У разі інгібування окислення таким агентом, як етанол, затримка у легенях зменшується [26]. При пероральному потрапленні в організм поглинається близько 10 % введеної дози. В шлунково-кишковому тракті може всмоктатися 10-30 % водорозчинних неорганічних сполук ртуті і до 75 % органічних сполук, тоді як металева ртуть всмоктується дуже погано (близько 0,01%). У разі надходження метилртуті з їжею відбувається майже повний (90-100 %) перехід зі шлунково-кишкового тракту у кров [33, 51].

В організмі ртуть розподіляється таким чином: 50 %-нирки, 20 %-печінка, 25 % в жовчі до 5 % в мозку. Ртуть утворює депо в паренхіматозних органах, легенях, кістках [26]. При цьому органічні сполуки ртуті завдяки високій ліпотропності легко проникають в тканини через гістогематичні бар'єри, у тому числі через гематоенцефалічний бар'єр, а

також через плацентарний бар'єр в організм плоду [76, 78], легко взаємодіючи з L-амінокислотами, зокрема з метіоніном. Відносно високі концентрації її спостерігаються в статевих залозах і залозах внутрішньої секреції. Основна відмінність у розподілі при інгаляції парів ртуті та перорально введених неорганічних сполук ртуті полягає у більшому накопиченні у мозку і плаценті внаслідок високої ліпофільності парів, при цьому надалі в мозку відбувається окислення до Hg^{2+} [16-18].

У динаміці накопичення ртуті в організмі тварин виділено два періоди: початковий (4-5 тижнів), коли щодня затримується 50-75 % введеної дози і рівні накопичення її інтенсивно зростають, та пізніший, коли вони значно знижуються. При цьому вміст ртуті у печінці та у нирках періодично змінюється, співпадаючи з коливаннями рівня металу у плазмі та досягає стану рівноваги на 4-5 тижнів. Надалі накопичення відбувається із значно меншою інтенсивністю (до 7-10 %). Слід зазначити, що у нирках встановлена наявність двох форм фіксації ртуті: лабільна частина металу, що визначає рівень виведення ртуті з сечею за рахунок секреторної діяльності клітин, та малорухома форма, що визначає її поступове накопичення [16]. У тварин молодого віку в експерименті спостерігаються підвищені концентрації в тканинах печінки і мозку [16].

Ртуть із організму виділяється переважно з сечею, калом, [22, 51], а також слинними, потовими і молочними залозами, через шлунково-кишковий тракт, нирками і легенями [30]. Виділення з калом, вірогідно, пов'язане з секретією з жовцю комплексу Hg^{2+} з глутатіоном. Оскільки виділення метилртуті з сечею ускладнено, а речовина, що виводиться з жовцю, піддається частковій реабсорбції в кишечнику, період її напіввиведення тривалий і у людини може досягати 200 діб [16]. Середня величина періоду напіввиведення ртуті з організму людини складає 76 діб [30].

Розподіл в клітинах. При однократному введенні неорганічної ртуті в організм відбувається її накопичення в цитоплазматичній (54 %) і ядерній фракціях (30 %) клітин нирок. При довготривалій дії хлориди

ртуті спостерігається зростання її вмісту в ядерній, мітохондріальній і лізосомальній фракціях клітин без збільшення концентрації в цитозолі. При подальшій експозиції ртуті продовжується накопичення її в лізосомах. В інших органах неорганічні сполуки, як і органічні, розподіляються в клітинах аналогічним чином. Відзначається вплив ртуті на рівень і швидкість синтезу ДНК і РНК. В нейронах ртуть зв'язується з мембранами мітохондрій ендоплазматичної сітки, комплексу Гольджі, ядер і лізосом [39].

Клінічна картина. Клінічна картина інтоксикації залежить від хімічної структури ртуті та агрегатного стану, шляхів надходження в організм і кількості сполук ртуті, що всмокталася [49, 50, 54].

У осіб, що страждають на меркуріалізм, відзначаються неспецифічні прояви тривалої інтоксикації ртуттю. Явища атеросклерозу, ушкодження коронарних артерій, ураження печінки і жовчного міхура діагностуються в 5-7 разів частіше у людей, що мають прояви меркуріалізму, ніж у тих, хто немає ртутної інтоксикації [30, 36, 37]. Саме тому при діагностиці мікромеркуріалізму виникають певні труднощі, часто діагностуються як неврастенії, істерії і т.п., багато його випадків проходять під виглядом захворювань дихальних шляхів.

В картині хронічного отруєння ртуті особливу роль відіграють кумулятивні властивості [10]. Для тривалого повторного надходження ртуті або її сполук в організм характерні такі синдроми: нейро-, кардіо-, гепато-, нефро-, гонадотоксичність, вплив на вагітних жінок і систему мати — плід, а особливо комплекс віддалених наслідків.

Морфологічні зміни в органах при дії сполук ртуті. Нирки як головний екскреторний орган є мішенню для багатьох ксенобіотиків [5, 53, 58], у них спостерігається найбільше накопичення металу. Крім того, у тканинах можливе відновлення Hg^{2+} до Hg^0 . При дії Hg^{2+} більша частина ртуті акумулюється у клітинах проксимальних відділів нефронів нирок [35]. При активації перекисного окислення ліпідів в нирках в першу чергу страждають ендотеліальні клітини, а також епітелій дистальних і проксимальних каналців [42]. Ураження нирок сулемою прояв-

ляється суцільним некрозом епітелію звивистих каналців [1]. Дія оксидантів, у тому числі сполук ртуті, на клітини проксимального епітелію приводить до зниження концентрації АТФ, підвищенню проникності клітинної мембрани, пошкодженню актинового цитоскелету [42, 85]. У відповідь на посилення процесів вільно-радикального окислення підвищується синтез простагландинів і цАМФ в гломерулах, що супроводжується посиленням клітинної проліферації і виникненням протеїнурії.

При повторній дії малих концентрацій ртуті відбувається викид гормонів надниркових залоз та активація їх синтезу. Відзначені фазові зміни вмісту катехоламінів у надниркових залозах, зростання моноаміноксидазної активності мітохондріальної фракції печінки. В результаті нейротоксичної дії сполук ртуті виникають рефлекторні порушення у вегетативних відділах та в кірково-підкіркових відділах ЦНС. Також змінюється збудливість нюхового, зорового, смакового аналізаторів, підвищується виснаження кіркових клітин, виявляється загальмованість підкіркових і гіпоталамічних відділів [47]. При цьому порушуються нейродинамічні взаємовідношення між корою і зоровим горбом, між різними структурами рухового аналізатора, у тому числі підкіркових гангліїв і мозочка. Цим певною мірою можна пояснити такі "специфічні" для вираженої хронічної інтоксикації симптоми, як еретизм і тремор. Відбуваються порушення в екстрапірамідній системі в цілому і уражаються нервово-м'язові синапси.

При хронічній інтоксикації парами ртуті в тканинах мозку мікроскопічно виявляються ознаки набряку, дрібні крововиливи по ходу судин та утворення тромбів. Спостерігається зморщення або вакуолізація протоплазми і каріоцитоліз нервових клітин кори і підкіркових вузлів, амонічного рогу і мозочку з осередковим і дифузним розмноженням глії, утворенням паличкоподібних форм мікроглії і відкладень вапна в тканині мозку. В спинному мозку також визначаються зморщення нервових клітин, розпад мієліну в коріннях кінського хвоста. Значні дистрофічні зміни знаходять в клітинах мозочку [52]. У спинно-

мозкових вузлах відбувається зморщення клітин з розмноженням капсульних елементів. В мітохондріях гліальних клітин порушується окислювальне фосфорилування, що приводить до тканинної гіпоксії. Це ж має місце і в печінці з порушенням рівноваги між активністю каталізаторів ресинтезу і розпаду глікогену, що позначається на забезпеченні мозку глюкозою, яка є енергетичним субстратом нервової тканини.

Пари ртуті та метилртуть порушують структуру мікротрубочок внаслідок взаємодії ртуті з тубуліном, що приводить до розпаду мікротрубочок, які складаються з полімеризованого тубуліну і утворюють скелет ЦНС, нейрональної мембрани і відповідальні за аксонний транспорт, забезпечуючи життєдіяльність нейронів. Концентрація ртуті в головному мозку зростає, а вміст ГТФ, від якого залежить полімеризація тубуліну, знижується. Метилртуть індукує порушення нейрогенезу [55], впливає на диференціацію нервових клітин [79, 81], викликає осередкову дегенерацію нейронів гранулярного шару мозочка, кори головного мозку, особливо зорових областей [64]. Первинні сенсорні нейрони також залучаються до патологічного процесу. Надходження метилртуті до організму приводить до ураження тіл нейронів дорзальних гангліїв, при цьому мікроскопічно вже на другу добу виявляється дегрануляція гранулярної ендоплазматичної сітки в периферичних відділах цитоплазми уражених нейронів. Визначається фрагментація нервових волокон по всій їх довжині, структурні зміни зірчастих і кошикоподібних клітин молекулярного шару кори мозочка, нейронів 2,3,4 шарів тім'яної і потиличної ділянок кори головного мозку [66]. Пошкодження великих гангліонарних клітин метилртуттю пояснюють швидким накопиченням речовини саме в цих нервових структурах унаслідок високої проникності гематоневрального бар'єру в гангліях задніх корінців спинного мозку [66]. Спостерігається ураження волокон, що формують як нервові стовбури, так і провідні шляхи спинного мозку, причому деструктивні процеси захоплюють як задні, так і передні відділи. Ознаки аксональної дегенерації розглядаються

як вторинні прояви нейронопатії. Морфологічним субстратом пошкодження нервових клітин є деградація і руйнування гранулярної ендоплазматичної сітки. Характерна особливість нервових клітин ЦНС, чутливих до метилртуті, — малі розміри, великий об'єм ядра клітини. Як цитоплазматична отрута, ця речовина більшою мірою уражує клітини з тонким шаром цитоплазми [47]. Метилртуть проявляє тропність до рибосом, оскільки має високу спорідненість до SH-груп. З 120 рибосомальних сульфгідрильних груп приблизно половина має функціональне значення для реалізації процесу білкового синтезу. Під впливом токсиканта порушується включення мічених амінокислот в структури, що синтезуються в нервових клітинах.

Органічні сполуки ртуті більш токсичні. При мікроскопічному дослідженні виявляються ознаки гострого некрозу нервових клітин зернистого шару кори мозочка, розростання глії в шарі клітин Пуркин'є, які, хоча і мають нормальний

вигляд, але позбавлені кошикоподібних утворень, спостерігаються явища відстроченого апоптозу та порушення будови цитоскелету нейронів [45, 47]. Провідні шляхи мозочка майже не змінені, атрофічні зміни в мозочку і корі потиличних часток пояснюють клінічні прояви інтоксикації у вигляді атаксії і звуження полів зору [82, 83]. В передніх рогах спинного мозку виявляються зморщення, гіперхроматоз, а також випадіння нервових клітин. В бічних стовпах спинного мозку — розпад мієліну, який спостерігається також в мієлінових піхвах корінців кінського хвоста, рідше — в периферичних нервах. Ртуть може уражати рухові відділи кори головного мозку, амонів ріг, таламо-гіпоталамічну ділянку, і цим пояснюється розвиток енцефалопатії. При значному ураженні передніх і задніх рогів спинного мозку, наявності змін в периферичних нервах виникають неврити і парези [70]. Ртуть накопичується в нейронах ядер лицевого нерва (рухове і мезенцефалічне ядро), мозкового стовбур [42, 75],

уражаються нервові клітини зернистого шару кори мозочка [45, 46] і цим пояснюються тремор, атаксія і порушення координації рухів.

Проведений аналіз літератури дозволяє дійти висновку, що ртуть, яка широко та у великих обсягах використовується у виробництві, становить значну небезпеку для людини і довкілля, чинить шкідливий вплив на організм людей навіть у невеликих концентраціях. При цьому клінічна картина найчастіше маскується під інші захворювання, які відповідно лікуються. Тому актуальним є вивчення лікувально-профілактичної ефективності препаратів різних фармакологічних груп за умов мікромеркуріалізму. Дослідження морфологічного аспекту патогенезу інтоксикації малими дозами ртуті дозволить більш чітко визначити мішені її дії та більш раціонально проводити пошук лікарських засобів.

ЛІТЕРАТУРА

- Аксенова М.Е. Тяжелые металлы: механизмы нефротоксичности (Обзор литературы) // Нефрология и диализ. -2000. -Т.2, № 1-2. -С. 56-58.
- Беляева Н.Н. Значимость морфологических показателей в гигиенических исследованиях // Гигиена и санитария. -2000. -№ 2. -С. 56-58.
- Бодяенкова Г.М., Рукавишников В.С., Иванская Т.И. Роль иммунологических нарушений, сформировавшихся в результате экстремальной экологической ситуации, в развитии патологии нервной системы // Гигиена и санитария. -2003. -№ 6. -С.66-69.
- Бурлакова Е.Б. Сверхмалые дозы — большая загадка природы //Экология и жизнь. -2000. -№2. -С.38-42.
- Гоженко А.И., Шафран Л.М., Насибуллин Б.А. Нефротоксичность тяжелых металлов: феноменология и патогенез / Тези доп. 2 з'їзду Токсикологів України. -К., 2004. -С. 40.
- Дейнека С.Є. Зменшення цитотоксичної дії ряду солей металів під впливом лазерного випромінювання низької інтенсивності // Журн. АМН України. -1998. -Т.4, № 2. -С. 370-376.
- Дмитриева А.Г. Неспецифическая реакция микроводорослей на действие малых доз металлов / Тезисы докладов 2 съезда токсикологов России. -М., 2003. -С. 92.
- Дошанова А.М., Салехов С.А., Каримсакова Б. Особенности течения позднего репродуктивного и перименопаузального периодов в условиях загрязнения окружающей среды тяжелым металлом // Клин. мед. (Новгород). -2003. -Ч. 1., №9.- С. 26-32.
- Дьякович М. П., Ефимова Н. В. Оценка риска для здоровья при воздействии метилированной ртути // Гигиена и санитария. - 2001. -N 2. - С. 49-51.
- Иванов С.Д., Кованько Е.Г., Ямшанов В.А. и др. Влияние факторов, определяющих содержание металлов-экоотоксикантов в организме, на гиперчувствительное состояние человека и животных / Тез. докладов 2 съезда токсикологов России. -М., 2003. -С. 117-118.
- Иванов С.Д., Семенов В.В., Кованько Е.Г., Ямшанов В.А. Влияние малых доз радиации на токсические эффекты низких концентраций ртути // Токсикологический вестник. - 2002. -№4. -С. 34-39.
- Исидоров В.А. Введение в химическую экотоксикологию. -СПб.: Химиздат, 1999. -142 с.
- Каліман П.А., Сокол О.А. Вплив ?-токоферолу та білірубину на деякі показники метаболізму фемур і гемопротейнів у печінці й сироватці крові щурів при введенні хлориду ртуті // Медична хімія. -2000. -Т. 2, № 2. -С. 11-14.
- Кириллова Л.Б. Перекисное окисление липидов и их моделей в присутствии ртутьорганических соединений./ Автореф. дис. ... канд. хим. наук. -М., 2001. -24 с.
- Кириллова Л.Б., Кондратенко Е.И., Берберова Н.Т. и др. Влияние соединений ртути на перекисное окисление липидов печени крыс // Токсикологический вестник. -2001. -№ 4. -С. 24-28.
- Козлов К.П. Протекторна дія пектину при надходженні в організм ртуті в малих дозах (до проблеми мікромеркуріалізму)./ Автореф. дис. ...канд. мед. наук. -Київ, 2004. -24 с.
- Козлов К.П., Андрусишина И.Н., Диденко М.Н. Протекторное действие пектина при поступлении ртути в малых дозах. / Тез. докладов 2 съезда токсикологов России. -М., 2003. -С. 132.
- Козлов К.П., Лобанов В.В. До питання про механізми комплексотворюючої здатності пектинових препаратів (на прикладі іону ртуті) / Тези доп. 2 з'їзду токсикологів України. -К., 2004. -С. 132.
- Красовский Г.Н., Егорова Н.А., Антонова М.Г. Проблема экстраполя-

- ции результатов биотестирования на человека // Токсикол. вестник. - 2000. - №6. - С. 13-19.
20. Кундиев Ю.И., Тычинин В.А., Трахтенберг И.М., Попович М.И. Адаптационные и компенсаторные реакции при воздействии на организм экзогенных химических соединений // *Curier Medical.* — 1996.- № 5. -С. 41-48.
 21. Кучерявий В.П. Екологія. -Львів: Світ, 2000. -500 с.
 22. Ларионова Т.К. Биосубстраты человека в эколого-аналитическом мониторинге тяжелых металлов // *Медицина труда и пром. экология.* — 2000. -№ 4. — С. 30-33.
 23. Ларионова Т.К. Ртуть в организме людей в условиях загрязнения окружающей среды ртутьсодержащими промышленными отходами // *Гигиена и санитария.* -2000. -№ 3. -С. 8-10.
 24. Мищенко В.П. Проблема микроэлементозов в акушерстве и перинатологии // *Международный мед. журн.* -2001. -№2. -С. 38-41.
 25. Музлаева Н.А. Динамика SH-групп у крыс в раннем онтогенезе // III съезд физиологов СССР. -М., 1985. — С.26.
 26. Новиков В.А., Хасанов Р.М., Конюхов В.А., Трмасов М.Я. Накопление и распределение ртути в органах и тканях животных на фоне применения сульфида натрия // *Вет. врач.* -2001. -№ 4. -С. 51-54.
 27. Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского. В.А. Филова. -М.: Медицина, 2002. -608 с.
 28. Османов И.М. Клинико-патогенетические особенности и тактика лечения поражений почек у детей в экологически неблагоприятных регионах. / Автореф. дис.... докт. мед. наук. - М., 1996. - С.25-26.
 29. Паранько Н.М., Белицкая Э.Н., Карнаух Н.Г. и др. Тяжелые металлы внешней среды и их влияние на иммунный статус населения. -Днепропетровск, 2002. — 144 с.
 30. Подлесный А., Аникеенко В., Кирьянов В. Отравление ртутью // *Медицинская газета.* — 2004. — № 62 — С.3.
 31. Пыхтеева Е.Г., Большой Д.В., Шафран Л.М. Роль металлопротеинов в реализации токсического действия кадмия и ртути. / Тези доп. 2 з'їзду токсикологів України. — К., 2004. — С. 40.
 32. Ракитский В.Н., Николаева Н.И. Цитоморфологические критерии при гигиенической оценке факторов среды обитания / Там же. -С. 17.
 33. Соболев М.Б., Ливанов Г.А. Патогенез поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта при токсическом действии ртути у детей / Тез. докладов I съезда токсикологов России. -М., 1998. -С. 212.
 34. Стежка В.А., Дмитруха Н.Н., Лампека Е.Г. К механизму материальной кумуляции тяжелых металлов в организме белых крыс // *Гигиена труда.* -К., 2001. -Вып. 32. -С. 219-230.
 35. Сумакова И.А. Некоторые патогенетические аспекты экпатологии почек у детей. / Автореф. дис. ... канд. мед. наук. -М., 1996. -21с.
 36. Трахтенберг И.М. Приоритетные аспекты проблем медицинской экологии в Украине // *Современные проблемы токсикологии.* -1998. - №1. -С. 5-8.
 37. Трахтенберг И.М. Приоритетные аспекты фундаментальных исследований в токсикологии. / Тез. докл. I съезда токсикологов Украины. -К. 2001. -С. 6.
 38. Трахтенберг І.М., Тичинін В.А., Короленко Т.К. та ін. Експериментальне дослідження дії важких металів — ртуті, свинцю та марганцю — на розвиток адаптаційних реакцій у шурів різних вікових груп / Тези доп. 2 з'їзду токсикологів України. -К., 2004. -С. 33.
 39. Чекунова М.П., Фролова А.Д. Роль лизосом в токсикологии металлов / Структура и функция лизосом: Все-союз. симпозиум. -М., 1986. -288 с.
 40. Шорникова Н.И. Влияние минеральных солей ртути на биохимические показатели лабораторных животных в модельных опытах по пищевой интоксикации / Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — СПб., 2000. -16 с.
 41. Albano E., Bellomo G., Benedetti A. Alterations of hepatocyte Ca²⁺ homeostasis by triethylated lead: are they correlated with cytotoxicity? // *Chem. Biolog. Interact.* — 1994. -V. 90, is.1. - P. 59-72.
 42. Andreoli S.P. Reactive oxygen molecules, oxidant injury and renal disease // *Ped. Nephrol.* -1991. -V. 5. -P. 733-742.
 43. Arvidson B. Accumulation mercury in brainstem nuclei mice after retrograde axonal transport // *Acta. Neurol. Scand.* -1990. -V.82, is.4. -P.234-237.
 44. Budtz-Jorgensen E., Grandjean P., Keiding N. et al/ Benchmark dose calculations of methylmercury-associated neurobehavioral deficits // *Toxicol. Lett.* -2000. -V.112, is.113. -P.193-199.
 45. Castoldi A.F., Barni S., Turin I. et al. Early acute necrosis, delayed apoptosis and cytoskeletal breakdown in cultured cerebellar granule neurons exposed to methylmercury // *J. Neurosci. Res.* — 2000. — V.59, № 6. — P. 775-787.
 46. Castoldi A.F., Coccini T., Ceccatelli S., Manzo L. Neurotoxicity and molecular effects of methylmercury // *Brain. Res. Bull.* — 2001. — V.55, № 2. -P. 197-203.
 47. Chang L.W., Hartmann H.A. Electron microscopic histochemical study on localization and distribution mercury in nervous system after mercury intoxication // *Exp. Neurol.* -1972. -V.35, is.1. -P.122-37.
 48. Chang L.W., Hartmann H.A. Ultrastructural studies nervous system after mercury intoxication. I. Pathological changes in nerve cell bodies // *Acta Neuropathol. (Berl).* -1972. -V.20, is.2. -P.122-138.
 49. Clarkson T.W., Magos L., Myers G.J. The toxicology of mercury — current exposures and clinical manifestations // *N. Eng. J.Med.* — 2003. -V.349. -P.1731-1737.
 50. Clarkson T.W., Magos L. The toxicology of mercury and its chemical compounds // *Crit. Rev. Toxicol.* -2006. — V.36, №8. — P. 609-662.
 51. Clarkson T. W., Weiss, B., Simon W. Silent latency periods in methyl mercury poisoning and in neurodegenerative disease // *Environ. Health Perspect.* — 2002. — V.110, suppl.5. — P.851-854.
 52. Edwards J.R., Marty M.S., Atchison W.D. Comparative sensitivity of rat cerebellar neurons to dysregulation of divalent cation homeostasis and cytotoxicity caused by methylmercury // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2005. — V.208, №3. — P. 222-232.
 53. Eichler T.E., Ransom R.F., Smoyer W.E. Differential induction of podocyte heat shock proteins by prolonged single and combination toxic metal exposure // *Toxicol. Sci.* — 2005. — V.84, №1. — P. 120-128.
 54. Brodtkin E., Copes R., Mattman A. et al. Lead and mercury exposures: interpretation and action // *C.M.A.J.* — 2007. — V.176, № 1. — P. 1503-1513.
 55. Faustman E.M., Ponce R.A., Ou Y.C. et al. Investigations of methylmercury-induced alterations in neurogenesis // *Environ Health. Perspect.* — 2002. — №110, suppl 5. — P. 859-864.
 56. Fowler B.A. Mechanisms of kidney cell injury from metals // *Envir. Health. Persp.* -1992. -№100. -P. 56-63.
 57. Gao Y., Signore A.P., Yin W. et al. Neuroprotection against focal ischemic brain injury by inhibition of c-Jun N-terminal kinase and attenuation of the mitochondrial apoptosis-signaling pathway // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2005. — V.25, №6. — P. 694-712.
 58. Goyer A. Environmentally related diseases of the urinary tract // *Med. Clinics of Nord America.* -1990. — V.74, is.2. -P.377-389.
 59. Gribble E.J., Hong SW., Faustman E.M. The magnitude of methylmercury-induced cytotoxicity and cell cycle arrest is p53-dependent // *Birth. Defects. Res. A Clin. Mol. Teratol.* — 2005. — V.73, №1. — P. 29-38.
 60. Gstraunthaler G., Pfaller W., Kotanko P. Glutathione depletion and in vitro lipid peroxidation in mercury or maleate-induced acute renal failure // *Biochem.Pharmacol.* -1983. -V.32. -P. 2969-2972.
 61. Hagele T.J., Mazerik J.N., Gregory A. et al Mercury activates vascular

- endothelial cell phospholipase D through thiols and oxidative stress // *Int. J. Toxicol.* — 2007. — V.26, №1. — P. 57-69.
62. Han S.G., Castranova V., Vallyathan V. Comparative cytotoxicity of cadmium and mercury in a human bronchial epithelial cell line (BEAS-2B) and its role in oxidative stress and induction of heat shock protein 70 // *J. Toxicol. Environ. Health.* — 2007. — V.70, №10. — P. 852-860.
 63. Harman A.W., Maxwell M.J. An evaluation of the role of calcium in cell injury // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 1995. — V.35. — P.129-144.
 64. Johansson C., Castoldi A.F., Onishchenko N. Et al. Neurobehavioural and molecular changes induced by methylmercury exposure during development // *Neurotox. Res.* — 2007. — V.11, №3-4. — P. 241-260.
 65. Legare M.E., Barhomi R., Burghardt R.S. Low-level lead exposure in cultured astroglia: identification of cellular targets with vital fluorescent process // *Neurotoxicol.* — 1993. — V.14, is.2-3. — P.267-272.
 66. Limke T.L., Atchison W.D. Acute exposure to methylmercury opens the mitochondrial permeability transition pore in rat cerebellar granule cells // *Toxicol Appl Pharmacol.* — 2002. — V.178, №1. — P. 52-61.
 67. Limke T.L., Bearss J.J., Atchison W.D. Acute exposure to methylmercury causes Ca²⁺ dysregulation and neuronal death in rat cerebellar granule cells through an M3 muscarinic receptor-linked pathway // *Toxicol Sci.* — 2004. — V.80, №1. — P. 60-68.
 68. Lund B.O., Miller D.M. Studies in Hg-induced H₂O₂ production and lipid peroxidation in vitro in rat kidney mitochondria // *Biochem. Pharmacol.* — 1993. — № 45. — P.2017-2024.
 69. Malis C.D. Bonventre J. Susceptibility of mitochondrial membranes to calcium and reactive oxygen species: implication for ischemic and toxic tissue damage // *Pros. Clin. Biol. Res.* — 1988. — V.282. — P. 235-259.
 70. Markesbery W.R., Ehmann W.D. Neuron activation analysis of trace elements in motor neuron disease spinal cord // *Neurodegeneration.* — 1995. — № 4. — P. 383-390.
 71. Mateo M.C., Aragon P., Prieto M.P. Inhibitory effect of cysteine and methionine on free radicals induced by mercury in red blood cells of patients undergoing haemodialysis // *Toxicol. in vitro.* — 1994. — V. 8, is. 4. — P. 597.
 72. Orrenius S., McCoukey D.J., Bellomo G. Role of Ca²⁺ in toxic cell killing // *Trends. Pharmacol.Sci.* — 1989. — V.10. — P.281-285.
 73. Rossi E., Costin K.A. Effect of occupational lead exposure on lymphocyte enzymes involved in hemo biosynthesis // *Clin.Chem.* — 1990. — V.36. — P.1980-1983.
 74. Shencher B.J., Rooney C., Vitale L. Immunotoxic effects of mercuric compounds on human lymphocytes and monocytes: suppression of T-cell activation. *Immunopharmacol. // Immunotoxicol.* — 1992. — V.14. — № 3. — P.539-553.
 75. Simmons-Willis T.A., Koh A.S., Clarkson T.W., Ballatori N. Transport of a neurotoxicant by molecular mimicry: the methylmercury-L-cysteine complex is a substrate for human L-type large neutral amino acid transporter (LAT) 1 and LAT2 // *Biochem J.* — 2002. — V.367, part 1. — P. 239-246.
 76. Stern A., Smith A. An assessment of the cord blood: maternal blood methylmercury ratio: implications for risk assessment // *Environ. Health. Perspect.* 2003. — V.111. — P.1465-1470.
 77. Stohs S.J., Bagchi D. Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions // *Free. Radic. Biol. Med.* — 1995. — V. 18, № 2. — P. 321-336.
 78. Sunderman F.W. Teratogenicity and embryotoxicity of metals in humans and experimental animals / *Metal Ions in Biology and Medicine* (Eds. Collery. P. et al) Paris: John Libbey Eurotext, 1998. — V.5. — P.275-279.
 79. Tamm C., Duckworth J., Hermanson O., Ceccatelli S. High susceptibility of neural stem cells to methylmercury toxicity: effects on cell survival and neuronal differentiation // *J. Neurochem.* — 2006. — V.97, №1. — P. 69-78.
 80. Uribe A., Chavez E., Jiemenez M. Characterization of Ca²⁺ transport in *Euglena gracilis* mitochondria // *Biochemis. Biophys. Acta.* — 1994. — V.28; is.1186 (1-2). — P.107-116.
 81. Vettori M.V., Alinovi R., Belletti S., et al. In vitro models for the evaluation of the neurotoxicity of methylmercury. Current state of knowledge // *Med. Lav.* — 2003. — V.94, №2. — P. 183-191.
 82. Weiss B., Clarkson T., Simon W. Silent latency periods in methylmercury poisoning and in neurodegenerative disease // *Environ. Health. Perspect.* — 2002. — V.110, suppl. 5. — P. 851-854.
 83. Yuan Y., Atchison W.D. Methylmercury-induced increase of intracellular Ca²⁺ increases spontaneous synaptic current frequency in rat cerebellar slices // *Mol. Pharmacol.* — 2007. — V.71, №4. — P. 1109-1121.
 84. Zagger R. Mitochondrial free radical production induced lipid peroxidation during myohemoglobinuria // *Kidney. Intern.* — 1996. — V.49. — P. 741-51.
 85. Zhang Y., Marcillat O., Giulivi C. The oxidative inactivation of mitochondrial electron transport chain components and ATPase // *J. Biolog. Chemistry.* — 1990. — V. 265, is.27. — P.16330-16336.

И. М.Трахтенберг, Ю. Б.Чайковский, Л. М.Сокуренко

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА РТУТНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Проведенный анализ литературы позволяет сделать вывод, что ртуть, даже в небольших концентрациях, оказывает вредное влияние на организм человека. При этом клиническая картина чаще всего маскируется под другие заболевания, которые соответственно лечатся. Изучение морфологического аспекта патогенеза интоксикации малыми дозами ртути позволяет более четко определить мишени ее действия и более рационально проводить поиски лечебно -профилактических средств.

I.M.Trahtenberg, Yu.B.Chaikovsky, L. M.Sokurenko

MORPHOLOGICAL ASPECTS OF PATHOGENESIS OF MERCURY INTOXICATION

The conducted analysis of literature allows coming to conclusion, that mercury even in small concentrations has harmful influence on the human organism. Thus a clinical picture more frequent all masks under other diseases which oneself treats accordingly. The study of morphological aspect of pathogen action of intoxication of mercury small doses allows more expressly defining target of its action and more rationality conduct search medically of preventives.