

РТУТЬ В РЫБАХ: БИОХИМИЧЕСКАЯ ИНДИКАЦИЯ

Н.Н. Немова¹, Л.А. Лысенко^{1*}, О.В. Мещерякова¹, В.Т. Комов²

¹ Институт биологии Карельского научного центра Российской академии наук, Петрозаводск, Россия; ² Институт биологии внутренних вод им. И.Д. Папанина Российской академии наук, пос. Борок Ярославской обл., Россия

* Эл. почта: l-lysenko@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 04.02.2014; принята к печати 02.06.2014

Обсуждены результаты собственных исследований и имеющиеся в мировой научной литературе данные о накоплении ртути в рыбе, обитающей в малых озерах Северо-Запада России, и о влиянии сопутствующих факторов водной среды, главным образом, кислотности и гумифицированности естественных водоемов, на биодоступность и биоаккумуляцию разных форм ртути. Рассмотрены вопросы воздействия ртути на рыб, механизмов их биохимических ответных реакций, а также биохимической индикации накопления ртути, основанной на оценке специфических маркеров, отражающих состояние рыб, и призванной выявить возможные риски для здоровья человека, связанные с употреблением такой рыбы в пищу.

Ключевые слова: рыбы, ртуть, биохимическая индикация, ответная реакция.

MERCURY IN FISH: BIOCHEMICAL INDICATION

N.N. Nemova¹, L.A. Lysenko^{1*}, O.V. Meshcheryakova¹, V.T. Komov²

¹ Institute of Biology, Karelian Research Center of the Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia

² Papanin Institute for Biology of Inland Waters of the Russian Academy of Sciences, Borok, Yaroslavl Oblast, Russia

* E-mail: l-lysenko@yandex.ru

The review addresses the results of original research and published data on mercury accumulation in fish inhabiting small lakes of North-Western Russia and on the effects of concomitant factors, mainly acidification and humification of water, on the bioavailability and biomagnification of various forms of mercury. Mercury effects on fish and the mechanisms of biochemical response reactions to mercury are discussed. Biochemical indication of mercury accumulation based on estimating markers that reflect fish condition and required to reveal possible risks to human health associated with fish consumption.

Keywords: fish, mercury, biochemical indication, response reaction.

Введение

Известно, что состояние водных экосистем отражает общее состояние биосферы [4]. Антропогенное воздействие на водные объекты, наряду с другими негативными проявлениями, приводит к изменению и сокращению биологических ресурсов, поэтому оценка состояния живых организмов, контроль загрязнения водной среды и биоты остаются основными задачами мониторинга состояния водоемов.

Среди антропогенных факторов, воздействующих на живые организмы, тяжелые металлы занимают особое место. Им свойственна высокая биологическая активность, способность задерживаться в организме без уменьшения токсичности в сочетании с вездесущностью и легкостью биопереноса в окружающей среде. Ряд металлов и их соединений играет огромную роль в жизнедеятельности всех организмов в качестве компонентов тканей, ферментов и коферментов, регуляторов многих биохимических процессов и физиологических функций. Однако ртуть, относящаяся к неэссенциальным металлам, не выполняет ни одну жизненно важную функцию и при этом высоко токсична для любых форм жизни [35, 39, 66]. Для человека токсическое действие ртути стало очевидным уже с середины прошлого

века, со времени массовых отравлений жителей Японии (бухта Минамата) и Ирака [27, 40]. Загрязнение окружающей среды ртутью представляет серьезную экологическую угрозу и в России с учетом состояния экосистем в различных регионах и масштабов и интенсивности проявления вредного воздействия соединений ртути на здоровье населения [19]. Наибольшему риску загрязнения такого рода подвержены водные экосистемы и их обитатели, тогда как миграция ртути по трофическим цепям наземных экосистем имеет естественные ограничения благодаря ее изоляции в составе высокомолекулярных соединений гуминовых и фульвокислот почвы [31, 74]. Нарастающее загрязнение среды ртутью создает благоприятные условия для ее аккумуляции по водным пищевым цепям, в силу чего морские и пресноводные рыбы признаны основным источником ртути для человека [60, 61, 69].

Рыбы из естественных водоемов – популярный объект экотоксикологических исследований ртутного воздействия, поскольку они позволяют установить степень влияния на живой организм различного рода ксенобиотиков, в том числе обладающих токсическим действием [5, 6, 12, 17, 38, 74]. Рыбы испытывают воздействия целого комплекса факторов (физи-

ческих и химических, природных и антропогенных), имеют сравнительно большие размеры и продолжительность жизни, обладают устойчивостью к сублетальным воздействиям, вследствие чего они часто используются для прогноза состояния водных экосистем и здоровья человека, употребляющего рыбу в пищу [5, 35, 57]. Таким образом, биоиндикация содержания ртути в живых организмах позволяет оценить не только степень их загрязнения ртутью, но и возможные риски для сохранения биоресурсов и здоровья населения. Для решения указанных задач биоиндикации используются чувствительные и информативные биохимические маркеры воздействия аккумулятивной ртути.

Пути поступления ртути в окружающую среду

Ртуть обладает уникальными экогеохимическими и экотоксикологическими свойствами, обусловленными ее вездесущностью, повышенной способностью к распространению в окружающей среде и биопереносу, разнообразием обнаруживаемых форм [16, 42, 66]. В среде она находится в разных физических и химических состояниях: в неорганической форме (атомарная металлическая ртуть и ртутные пары Hg^0 , соли одно- и двухвалентной ртути) и в виде металлоорганических соединений с карбонильными (метильными, алкильными, фенильными и пр.) группами; ртуть также может быть сорбирована высокомолекулярными частицами.

Ресурсы ртути в окружающей среде пополняются благодаря природным и антропогенным процессам. Природная эмиссия порождается вулканической активностью, выветриванием горных пород, освобождением запасов ртути, содержащихся в мировом океане, почвах, разлагающихся органических остатках. Кроме того, интенсивность «ртутного пресса» на биосферу с каждым годом возрастает из-за активного практического использования ртути и ее соединений и расширения путей их поступления в окружающую среду. К основным антропогенным источникам ртути относятся промышленные предприятия различного профиля: сжигающие ископаемые виды топлива (65% эмиссии), золотодобывающие (11%), предприятия цветной металлургии (7%), производящие цемент (6%), использующие ртуть в технологических целях, например, в электролизных процессах, при производстве хлора и каустика – компонентов целлюлозно-бумажного производства, приборостроительные [65, 76]. Ртуть и ее органические производные входят в состав медицинских препаратов (вакцин и пр.), применяемых в сельском хозяйстве фунгицидов (гранозана, церезана и др.), бытовых приборов (термометров, тонометров, люминесцентных ламп). По экспертным оценкам, ежегодный объем антропогенной эмиссии ртути в атмосферу составляет 4000 тонн и соизмерим с природной эмиссией этого элемента [42]; при этом половину выбросов ртути дает Китай [8]. В Российской Федерации для ртути как для вещества первого класса гигиенической опасности установлены нормативы содержания в различных компонентах окружающей среды. Однако активные действия по осуществлению комплекса мер, включающего экологический мониторинг, инвентаризацию источников эмиссии ртути, оценку интенсивности и масштабов ртутного загрязнения территории страны, не ведутся [19].

Риск ртутного отравления для человека

Источник 80–90% метилртути для человека – рыба и другие водные организмы, употребляемые в пищу [61]. Богатая рыбой диета может представлять угрозу для здоровья человека, особенно беременных и кормящих женщин и детей младшего возраста [69]. В связи с этим во многих странах мира: США, Канаде, Швеции, Финляндии, Дании и др. – в настоящее время введено ограничение на употребление в пищу рыбы, выловленной в загрязненных водоемах. Поскольку население, как правило, не имеет представления о количестве ртути, поступающей в организм с рыбой и рыбопродуктами, ВОЗ рекомендует обращать особое внимание на состояние здоровья людей, употребляющих ежедневно более 100 г рыбы. Для оценки рисков, связанных с алиментарным потреблением ртути человеком, устанавливается критерий безопасной дозы, или RfD (reference dose), – в этом количестве, учитывающем коэффициенты выведения и усвоения ртути в организме, поступающая в организм ртуть оказывает минимальный негативный эффект на здоровье. За последние десятилетия величина RfD метилртути пересматривалась в зарубежных странах несколько раз с целью ужесточения этой нормы. Наиболее строгие правила установлены в США, где безопасная ежедневная доза составляет 0,1 мкг метилртути на 1 кг веса человека (до 1995 г. – 0,3 мкг) [10, 77]. Максимально допустимая по рекомендациям ВОЗ доза метилртути может поступить к человеку при потреблении всего 100 г нехищной или 50 г хищной рыбы, содержание ртути в которой соответствует нормативам, действующим в России: 0,3 мг/кг – в пресноводной нехищной рыбе, 0,6 мг/кг – в хищной [18]. Полное исключение рыбы из рациона питания человека, однако, не считается целесообразным: уровень распространенных загрязнителей среды (диоксинов, полихлорированных бифенилов) в рыбе невысок, и потенциальный риск от употребления ртути с рыбой не превышает ее питательной ценности, в частности, как источника ненасыщенных $\omega 3$ жирных кислот [60, 61].

Биомаркером поступления ртути в организм человека признано ее содержание в волосах и крови [36]; если ее уровень в волосах составляет ниже 6,0 мкг/г (по наиболее строгим нормативам ЕРА, США, ниже 1,0 мкг/г) сухого веса, такое содержание расценивается как NOEL (от англ. no observed effect level) [44]. К настоящему времени установлено, что наряду с общетоксическим действием ртути и ее соединения обладают гонадотоксическим, эмбриотоксическим, тератогенным и мутагенным свойствами; существует предположение о возможной канцерогенности неорганической ртути. Симптомы метилртутной интоксикации затрагивают преимущественно ткани нервной системы; по данным ВОЗ ежедневное поступление в организм метилртути в количестве 3,0–7,0 мкг на кг веса увеличивает риск возникновения неврологических заболеваний на 5% [77].

Ртуть в естественных водоемах

В природных водах содержание ртути невелико. По санитарно-гигиеническим нормам, действующим в России, сброс сточных вод, загрязненных ртутью, запрещен. Однако ртуть способна к атмосферному переносу и обнаруживается даже в удаленных от промышленных источников водоемах, особенно сла-

боминерализованных и закисленных озерах (этот феномен отмечен в Скандинавии, Канаде, России) [46, 50]. В пресноводных экосистемах уровень загрязнения ртутью не всегда адекватно отражает существующую величину ртутной нагрузки на водоем, поскольку выбросы прошлых лет задерживаются на водосборе, и почвы водосбора могут служить источником загрязнения на протяжении многих лет [8, 42].

Моделирование ситуации загрязнения озера неорганической ртутью, где за основу расчетов принята скорость превращения неорганической формы ртути в метилированную, показало, что для достижения высокого уровня ртути в долгоживущих гидробионтах (рыбах) требуется, как минимум, десятилетие [66]. Столь длительный срок объясняется сложностью процессов перехода соединений ртути из одного состояния в другое, происходящих в водоеме. Процессы метилирования-деметилирования ртути опосредуются биотически и абиотически [28, 34, 64]. Многие параметры окружающей среды способны влиять на объем метилирования ртути в водоеме и, как следствие, на скорость ее накопления в рыбах [59]; ниже рассмотрены основные из них.

а) **Микробиальная активность.** Выход метилртути положительно коррелирует с общей микробиальной активностью среды [28], а поглощение неорганической ртути бактериальной массой увеличивается при закислении водоема [55]. Прежде считалось, что перевод неорганической формы ртути в метилртуть осуществляется немногими специфическими микроорганизмами, например, сульфатредуцирующими анаэробными бактериями в поверхностном слое осадков. В дальнейшем было установлено, что (де)метилировать ртуть способна любая живая бактериальная клетка, а способность к деметилированию сохраняется даже у термообработанной бактериальной мембраны. Кроме того, свой вклад вносит метилирование ртути эндосимбионтной микрофлорой пищеварительного тракта гидробионтов.

б) **Кислотность среды.** В кислых озерах процессы метилирования ртути протекают более интенсивно [78]. Установлена четкая зависимость накопления ртути в рыбе от величины pH воды; оно достигает максимальных величин в озерах с pH ниже 5,0 [63, 73]. Основной причиной закисления поверхностных вод, особенно малых и средних по размеру водоемов, считается атмосферное выпадение кислотообразующих соединений серы и азота [8]. Выпадение таких кислых осадков со среднемесячными значениями pH 4,0–5,3 характерно для западных и центральных районов России; максимальное количество кислых водоемов (до 10%) представлено на юго-западе Карелии.

в) **Размер озера.** Процесс метилирования более эффективен в малых озерах по сравнению с крупными, поскольку они легче прогреваются в летний период [41] и более подвержены процессу закисления. Кроме того, при низких значениях pH и температуры затруднено испарение метилртути с поверхности водоема.

г) **Трофическая структура водоема.** Обеднение трофической структуры экосистемы водоемов способствует накоплению ртутных соединений в его обитателях. Упрощение структуры сообщества водных организмов, сокращение таксономического богатства планктона и бентоса, наблюдаемые при изменении абиотических параметров среды, прежде всего, при закислении водоема, приводят к увели-

чению аккумуляции ртути в рыбе (конечном звене трофической цепи) в силу снижения степени рассеивания ртути по трофическим цепям [7, 68].

д) **Уровень гумификации водоема.** Теоретически биодоступность ртути должна снижаться в водоемах с избыточным содержанием растворенных органических веществ в пересчете на углерод (DOC – от англ. dissolved organic carbon), поскольку его компоненты – гумусовые и фульвокислоты различного молекулярного веса, богатые группами -SH, -S-CH₃, -S-S- серо-содержащих аминокислот, конкурируют с биотой за взаимодействие со ртутью [51]. Однако у рыб из озер с повышенным уровнем гумификации часто обнаруживается повышенный уровень ртути [74]. Объяснение этого феномена заключается в большем средстве гуминовых веществ к неорганической ртути, чем к метилртути; поэтому в большинстве природных гумифицированных водоемов растворенная неорганическая ртуть связана с DOC, а метилртуть при этом не исключается из биопотребления [25]. В условиях высокой гумифицированности интенсивнее протекают процессы высвобождения инертной ртути из донных отложений и ее перехода в растворенное состояние, стабилизированное взаимодействием с DOC [25, 74].

Попав с атмосферными осадками в те водоемы, где создаются благоприятные условия для интенсивного протекания процессов метилирования, и пройдя по трофической цепи, ртуть аккумулируется в мышцах рыб в концентрациях, превышающих ПДК и способных вызвать интоксикацию. Именно такие водоемы преобладают на Северо-Западе России. Для них характерны повышенная заболоченность водосборной площади и, как следствие, высокое содержание гуминовых веществ и водородных ионов, обуславливающих кислую реакцию среды [7, 8]. Малые озера изучаемой территории отличаются чрезвычайно низкой абиотической и биотической буферностью, что подразумевает повышенную чувствительность и низкую устойчивость к антропогенному загрязнению, а также замедленную репарацию после прекращения воздействия [12, 13].

Таким образом, факторами, способствующими трансформации ртути и повышению ее биодоступности в природных озерах Северо-Запада России (при очень низком ее содержании в абиотических компонентах системы), являются их закисление и высокая гумифицированность.

Аккумуляция ртути в рыбах

Биоаккумуляция подвергается любые формы металла, при этом для неорганических форм установлен аддитивный вклад разных путей поступления – с пищей, через кожные покровы и жабры в процессе дыхания, а основной путь потребления метилртути рыбой – алиментарный [47, 52]. Метилртуть (MeHg) отличается от неорганической еще и более низким коэффициентом выведения и высоким – накопления [56]; по разным оценкам, до 90–99% общей ртути в тканях рыб представлено метилртутью [30, 49, 73]. Поглощенная рыбой MeHg в силу ее липофильности легче разносится по органам, ковалентно связывается с сульфгидрильными (-SH) группами клеточных белков [26, 35, 49], в результате чего скорость ее выведения из организма существенно снижается, а интенсивность аккумуляции MeHg прогрессивно возрастает в ряду организмов, связанных трофической

цепью. Зависимость количества ртути, обнаруживаемого в тканях рыб разных видов, от типа питания и положения в трофической цепи позволяет ранжировать их в следующем порядке: планктоноядные < типичные бентосоядные < бентосоядные со значительной долей рыбы в пище < типичные хищники [75]. Установлено, что миграция метилртути по трофической сети сопровождается 5–10-кратным увеличением ее концентрации при переходе от одного звена к следующему. Чем «выше» расположен организм в трофической цепи, тем выше в нем содержание ртути, и тем большую часть от общей ртути в нем составляет метилртуть и меньшую – ее неорганические формы [30, 77]. Хотя содержание метилртути, обнаруживаемое в рыбе, обычно невелико (менее 0,4 мг/кг), у хищных рыб оно может достигать десятков мг/кг [77], то есть превышать содержание ртути в среде обитания рыб в сотни тысяч и даже миллионы раз. Уровень аккумулированной ртути также зависит от возраста и размера рыб: он выше у долгоживущих видов в сравнении с короткоживущими, у тугорослых видов в сравнении с быстрорастущими, у более крупных и старых особей в сравнении с молодыми особями того же вида [22, 72, 75]. Следовательно, хищные рыбы, как наиболее крупные, долгоживущие, быстрорастущие, занимающие высшее положение в пищевой цепи, содержат больше ртути и поэтому с точки зрения воздействия на здоровье человека представляют наибольшую опасность.

Распределение ртути по органам и тканям однотипно для рыб разных видов и обычно имеет следующий вид: мышцы > печень > кишечник > селезенка > мозг > гонады [22, 75]. Наиболее интенсивное накопление в скелетных мышцах, вероятно, объясняется повышенным содержанием в них функциональных групп белков (-SH, -NH₂, -COOH, -OH), к которым ртуть обладает высоким сродством. Высокое содержание ртути в печени, составляющее 70–80% уровня в мышцах, отражает участие этого органа в процессах детоксикации (за счет образования конъюгатов ртути с металлотионеинами, глутатионом, рядом низко- и высокомолекулярных белков) и выведения ртути из гепатоцитов в желчный секрет, для чего необходимо образование комплекса ртути и восстановленного глутатиона и специфичный для глутатиона переносчик [35]. Органы с минимальным содержанием ртути – мозг и гонады. Весьма вероятно, что повышенное накопление ртути в мозге приводит к элиминации таких особей. Масса гонад и половых продуктов у рыб обновляются на определенных этапах годового цикла, и вследствие этого накопление в них токсикантов не достигает критических уровней.

Биохимические эффекты аккумуляции ртути в рыбах

Проблема аккумуляции ртути в рыбе требует изучения возможных механизмов ее воздействия. Степень опасности токсиканта зависит от работы защитных и восстановительных механизмов, об эффективности которой можно судить по изменениям клеточного метаболизма – по реактивности параметров определенных биохимических путей с участием ферментных систем [11, 15–17, 20, 58]. Степень повреждающего действия соединений ртути для гидробионтов зависит от ряда факторов, как абиотических (формы, в которой находится ртуть, ее уров-

ня в исследуемой ткани, длительности воздействия, наличия в среде или рационе веществ, снижающих токсичность ртути), так и биотических (видоспецифичной резистентности, физиологического состояния организма и др.).

Разные физические и химические формы ртути различаются своей биологической активностью, кинетикой и клиническими проявлениями [29, 39]. Неорганические соли одно- и двухвалентной ртути зачастую нерастворимы, относительно стабильны, слабо абсорбируются и, прежде всего, повреждают слизистую ЖКТ и почки; орган-мишень для ртутных паров – мозг [3, 29]. Метилртуть может проникать ингаляционно, через кожу и особенно интенсивно абсорбируется в пищеварительном тракте; она проникает в эндотелий сосудов в виде комплекса с цистеином [71] и переносится с током крови во все органы и ткани организма, в том числе пересекает гематоэнцефалический барьер [29]. По структуре комплекс MeHg-Cys сходен с метионином [71], и их транспорт через клеточную мембрану осуществляется по единому пути – при помощи переносчика объемных нейтральных аминокислот LAT (от англ. large amino acid transporter); сходным образом происходит, по-видимому, и абсорбция ртути в кишечнике [57]. Мобильность метилртути в организме, по всей видимости, полностью объясняется ее способностью к проникновению в клетку (в комплексе с цистеином) и выходу из нее (по глутатионовому пути) [35].

Механизмы влияния ртути на клеточный метаболизм достаточно сложны. В силу широкого тканевого распределения метилртуть взаимодействует с белками крови и тканей всего организма. Преимущественным субклеточным локусом депонирования ртути является цитозоль, умеренные количества обнаруживаются в ядерной, митохондриальной и микросомальной фракциях, наименее нагружены ртутью лизосомы [32]. Повреждающее действие соединений ртути на молекулярном уровне проявляется в необратимых конформационных изменениях макромолекул (белков и нуклеиновых кислот) и, как следствие, в снижении скорости метаболических процессов и повреждении генетического аппарата. Взаимодействие ртути с белками протекает по типу меркаптидообразования за счет связывания ртути с SH-группами белков [26, 35]. В результате такого связывания нарушается конформация структурных и регуляторных белков, а также ингибируется каталитическая активность SH-зависимых ферментов. Довольно высоко сродство ртути к нуклеиновым кислотам, причем наиболее чувствительна РНК [16]. Вследствие снижения количества функциональных ДНК и РНК в клетке неизбежно снижается уровень синтеза белка [24]. Комплексы ртути с клеточными лигандами могут имитировать свойства эндогенных субстратов, которые вступают в дальнейшие аберрантные превращения. Изменения ферментативного аппарата негативно влияют на состояние энергетического баланса клетки, степень сопряжения процессов дыхания и фосфорилирования и вызывают энергетический дефицит [11]. Цитотоксичность ртути проявляется истощением разных звеньев антиоксидантной защиты и запуском перекисного окисления липидов [23]. Таким образом, накопление ртути в клетке приводит к инактивации ферментных систем, перегрузке лизосомального аппарата белковыми субстратами

нарушенной структуры, дефициту жизненно важных метаболитов и энергии и нарушению свойств клеточных мембран.

На основании обобщения результатов, полученных нами за многолетний период полевых наблюдений [2, 11, 15, 16, 21, 23], и опубликованных данных биохимические ответные реакции рыб на хроническую ртутную интоксикацию можно описать следующим образом.

Окислительные процессы, повреждение биомембран

Среди молекулярных индикаторов, отражающих состояние гидробионтов в условиях стресса, вызванного загрязнением окружающей среды, особая роль принадлежит параметрам неспецифической антиоксидантной системы (АОС), представленной ферментами (супероксиддисмутазой, каталазой, пероксидазой и др.), витаминами (в первую очередь, E, C и A), SH-содержащими соединениями. В присутствии ртути из-за функциональной перегрузки истощаются SH-зависимые неферментативные компоненты антиоксидантной защиты (восстановленный глутатион, металлотионеины) [23], снижается активность ферментов АОС, вследствие чего активируются свободнорадикальное и перекисное окисление липидов [24, 38]. Повреждение важнейших молекулярных и мембранных структур приводит к развитию гистопатологий, обусловленных изменением базовых свойств клеточной мембраны, прежде всего, ее проницаемости. Есть данные, свидетельствующие о большей устойчивости к перекисному окислению рыб и водных беспозвоночных в сравнении с млекопитающими: благодаря пойкилотермности липиды рыб более ненасыщены, кроме того, у них выше концентрация антиоксиданта витамина E [67]. Окислительный стресс, к развитию которого приводят описанные выше дефекты в работе антиоксидантной и детоксикационной систем, является основной причиной гибели нейронов – высокочувствительных к действию метилртути клеток ЦНС [33, 53].

Биотрансформация

Важное патогенетическое значение имеет влияние ртути на цитохром P₄₅₀-зависимую систему печени, функционирующую на первой фазе биотрансформации гидрофобных ксенобиотиков, а также контролирующую метаболизм многих биологически активных веществ – кортикоидов, тиреоидных и половых гормонов, витаминов группы D, холестерина и др. [1]. Ртуть ингибирует систему цитохрома P₄₅₀, что приводит к торможению детоксикации экзогенных ксенобиотиков [54]. Помимо этого, ртуть обладает ингибирующим действием и на ферменты второй фазы биотрансформации. За счет связывания глутатиона – кофермента глутатион-S-трансферазы – ртуть ингибирует этот фермент, а также глутамилтрансферазу почек, что приводит к развитию нефротоксичности [1]. Одним из важных защитных механизмов при отравлении соединениями ртути является синтез металлотионеинов – низкомолекулярных цитоплазматических белков, содержащих до 30% аминокислотных остатков цистеина и связывающих до семи атомов тяжелых металлов (Cd, Zn, Pb, Hg, Cu и др.) на одну молекулу [21, 43]. У рыб из закисленных водоемов, вне зависимости от степени их гумифицированности, наблюдается перераспределение пула

низкомолекулярных белковых фракций в органах с увеличением доли пептидов, обогащенных цистеином и соответствующих по молекулярному весу металлотионеинам [23].

Энергетический баланс

Действие соединений ртути сказывается на активности всех мембранных ферментов, в том числе митохондриальных, участвующих в процессах энергопродукции [11]. В присутствии метилртути за счет ингибирования ферментов дыхательной цепи в митохондриях снижается выработка АТФ. По ряду признаков можно судить о том, что изменения активности (изо-)ферментов энергетического обмена происходят из-за свободнорадикального ингибирования электрон-транспортной цепи митохондрий, индуцированного действием ртути. Кроме того, цитотоксическое (проапоптотическое) действие ртути проявляется в индукции открытия пор в мембранах митохондрий и выхода ионов Ca²⁺ и цитохрома c в цитоплазму [48, 70].

Транспорт ионов кальция

При избытке ртути в цитозольном компартменте клетки нарушается баланс внутриклеточного Ca²⁺. Ртуть-индуцированный приток кальция в цитоплазму клеток происходит за счет его освобождения из внутриклеточных депо; это явление универсально для разных типов клеток и организмов [48, 62]. Вследствие этого происходит гиперактивация процессов, в которых кальций играет сигнальную роль [3, 62]. Проявление этого феномена у загрязненных ртутью рыб было обнаружено на примере повышения активности кальцийрегулируемых протеиназ – кальпаинов [15].

Внутриклеточная деградация белка

Цистеинзависимые ферменты, в активном центре которых содержится свободная SH-группа, являются основными органическими лигандами ртути. Среди ферментов внутриклеточного протеолиза к этой группе относятся кальцийзависимые протеиназы (кальпаины) и лизосомальные катепсины В, Н и L. Активность этих ферментов является маркером воздействия ртути по нескольким причинам: а) в их составе присутствуют SH-группы – лиганды для связывания ртути; б) взаимодействие кальпаинов и ртути облегчается их совместной локализацией в цитозоле; в) активность кальпаинов абсолютно зависит от уровня свободного кальция в цитоплазме, концентрация которого возрастает пропорционально ртутной нагрузке (см. выше); г) активность катепсинов зависит от поддержания кислой среды в лизосомах, которое достигается только при сохранении целостности мембран. Характерно, что накопление ртути по-разному сказывается на активности SH-зависимых ферментов – лизосомального катепсина В (его активность, равно как и интенсивность опосредуемых им процессов, снижается) и кальпаинов (их активность значительно повышается) [15]. Вероятно, разница в ответной реакции определяется, прежде всего, разной локализацией этих ферментов: кальпаины цитозоля подвергаются воздействию максимальных количеств ртути, проникшей в клетку [48], что приводит к синтезу дополнительных количеств этих ферментов из-за активации их экспрессии; кро-

ме того, в микросреде кальпаинов появляется индуцированный ртутью избыток их активатора – кальция [48, 62]. Инактивация катепсинов приводит, в свою очередь, к подавлению целого ряда регуляторных путей, защищающих ткани от повреждения:

- деградации короткоживущих белков-регуляторов;
- элиминации белков с нарушенной структурой;
- уничтожения необратимо поврежденных клеток путем апоптоза или аутофагии;
- защитной функции лизосом (секвестрирования ксенобиотиков в везикулах, их транспорта за пределы клетки).

Липидный состав тканей

При накоплении повышенных уровней ртути в тканях рыб повышается уровень общих липидов, триглицеридов и фосфолипидов, но при этом снижается количество холестерина и доля полиненасыщенных жирных кислот [2]. Отличие профиля ненасыщенных компонентов фосфолипидов в сторону уменьшения доли докозагексаеновой и других полиненасыщенных жирных кислот может свидетельствовать о нарушении проницаемости и транспортных свойств мембраны, поскольку указанные компоненты необходимы для поддержания ее целостности, оптимального уровня жидкостности, функциональной активности мембраносвязанных ферментов и рецепторов. Из литературы известно, что снижение уровня докозагексаеновой кислоты коррелирует со снижением активности сукцинатдегидрогеназы – фермента, локализованного в мембране митохондрий, – активность которой считается маркером степени токсического эффекта.

Особенности накопления ртути и вызываемых им эффектов в рыбах из озер Северо-Запада России

Нами была проведена серия исследований биохимического статуса гидробионтов из озер Северо-Запада России (Республики Карелия, Вологодской области), характеризующихся комплексом факторов,

способствующих избыточному накоплению ртути в рыбном населении (даже при невысоком ее фоновом содержании).

Исследования проводились на разных видах пресноводных рыб, однако в качестве основного тест-объекта по нескольким причинам был выбран окунь. *Во-первых*, этот вид обладает резистентностью к рН фактору: переносит кратковременное падение рН воды в весенний период ниже 4,0, а при прогрессирующем закислении водоема исчезает последним [13]; *во-вторых*, окунь широко распространен в пресных водоемах Северо-Запада; *в-третьих*, он зачастую, в отсутствие крупных хищников в водоеме, занимает положение на вершине водной трофической цепи; *в-четвертых*, окунь представляет собой объект промысла и спортивного рыболовства. При проведении биохимических исследований в каждом случае было проанализировано по 20–30 особей обоего пола и разных возрастных групп из каждого водоема. Концентрацию соединений ртути в органах рыб определяли сотрудники Института биологии внутренних вод (ИБВВ) РАН методом атомно-абсорбционной спектроскопии [14].

Исследованные озера близки по ряду гидрохимических параметров, но различаются степенью закисления и гумифицированности и, как следствие, содержанием ртути в рыбном населении (табл. 1).

Корреляционные связи между изученными параметрами показаны на рис. 1. Как видно, сильнее всего содержание ртути в мышцах окуня зависит от рН водоема: с повышением рН накопление ртути в биоте снижается. При повышении коэффициента цветности воды содержание ртути в мышцах окуня имеет тенденцию к увеличению. Связь между цветностью и рН водоема отсутствует (коэффициент корреляции 0,0632), откуда следует, что эти два фактора изменяются и действуют практически независимо.

В ходе многолетнего мониторинга было показано, что содержание ртути в мышцах окуня из малых озер Карелии, прибалтийской низменности и Вологодской области довольно стабильно на протяжении последних 10–15 лет [10, 16, 46]. На примере кислотных

Табл. 1

Характеристики изученных озер

Озера	Площадь, га	Средняя глубина, м	Цветность, град	рН	[Hg] в рыбе, мг/кг*
<i>(Озера Дарвинского заповедника, Вологодская область)</i>					
Змеиное	0,50	3,0	109	4,8	0,570
Дубровское	19,0	1,5	182	4,6	0,590
Мотыкино	2,00	4,0	19	4,5	0,610
<i>(Озера Кондопожского и Суоярвского районов Карелии)</i>					
Чучьярви	19,00	8,0	8	5,7	0,100
Урос	4,26	3,0	9	5,9	0,120
Вендюрское	9,98	5,3	23	7,0	0,032
Вегаарусьярви	13,80	5,4	105	5,1	0,340
Вуонтеленьярви	4,24	3,0	186	4,6	0,530
<i>(Озера Лоухского района Карелии, бассейн Белого моря)</i>					
Кривое	9,98	5,0	47	4,8	0,090
Среднее	18,80	5,4	111	5,5	0,140
Круглое	19,00	3,5	137	6,3	0,150
Жемчужное	10,18	6,4	28	4,2	0,370

* Общее содержание ртути в мышцах окуня.

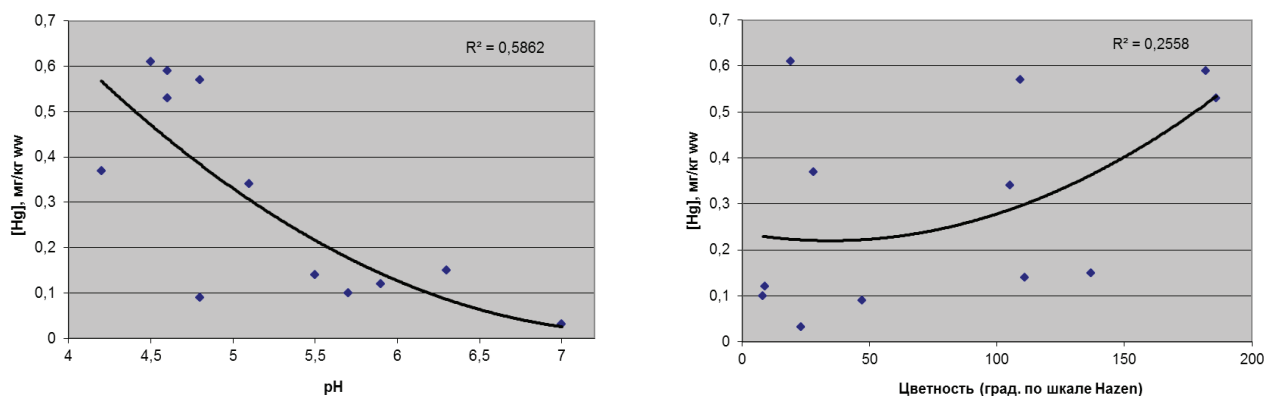


Рис. 1. Корреляционные связи между кислотностью и цветностью воды в исследованных озерах и содержанием ртути в мышцах окуня. Тренды определены полиномиальным спрямлением 2-й степени.

озер Змеиное, Мотыкино и Дубровское (Вологодская обл.) впервые была показана интенсивная аккумуляция ртути в рыбе из водоемов природоохранной зоны (Дарвинского заповедника) с низким уровнем ртути в абиотических компонентах среды [9, 44, 45]. Первоначально наблюдаемый феномен пытались объяснить рядом причин: избыточным поступлением ртути из атмосферы или с водосборной территории, повышенной растворимостью ртути в кислой среде, повышенным метилированием ртути в водоеме, изменением свойств жаберного аппарата рыб в сторону его аномальной проницаемости для ртути, сниженным уровнем органического вещества [44, 45]. Дальнейшие наблюдения и расширение диапазона сравниваемых водоемов привели к признанию решающей роли факторов, способствующих повышению биодоступности соединений ртути для водных обитателей – кислотности и, в меньшей степени, гумификации. Так, при сравнении окуней, отловленных из водоемов Карелии с разным уровнем рН и цветности оз. Чучъярви, Урос, Вендюрское Кондопожского р-на (бассейн р. Суна), оз. Вегарусъярви и Вуонтеленъярви Суоярвского р-на (бассейн р. Шуя), оз. Кривое, Среднее, Круглое и Жемчужное Лоухского р-на (бассейн Белого моря), были показаны существенные различия в уровнях накопления ртути и сделан вывод об аддитивном вкладе закисления и гумификации водоема в процесс биоаккумуляции ртути [7, 9, 16, 46].

Кроме содержания ртути, в органах рыб определяли следующие биохимические показатели: активность цистеинзависимых внутриклеточных протеолитических ферментов (лизосомальной протеиназы катепсина В и кальпаинов), лизосомальной протеиназы катепсина D, активность коллагеназы, содержание белковосвязанных и свободных (в составе низкомолекулярных веществ) сульфгидрильных групп, состав низкомолекулярных пептидов, включая фракцию металлотионеинов, активность ферментов дыхательной цепи митохондрий, содержание и состав тканевых липидов: запасных (триацилглицеридов, эфиров холестерина), мембранных (фосфолипидов, холестерина), их жирнокислотных компонентов [11, 15]. Используемые для оценки статуса рыб показатели охватывают разные звенья пластического и энергетического клеточного метаболизма – обмен углеводов, белков, липидов – и позволяют сделать выводы об интенсивности системы контроля качества клеточных белков, поддержании энергетического

баланса, мембранной проницаемости и других. Функциональная активность ряда исследованных биохимических показателей зависит от присутствия в их молекулах структурных и каталитических сульфгидрильных групп – мишеней действия ртути. Полученные результаты обобщены в базе данных «Биохимические показатели и содержание ртути в тканях окуня, *Perca fluviatilis*, из водоемов Северо-Запада России» (авт. Канцерова Н.П.; свидетельство ФИПС № 2012620793 от 15.08.2012).

Данные о влиянии аккумуляции ртути на биохимический статус рыб из озер северо-западного региона России свидетельствуют об изменении основных биохимических показателей клеточного метаболизма (биомаркеров) в органах исследуемых рыб. Повреждающее действие соединений ртути на молекулярном уровне проявляется в угнетении основного метаболизма, ингибировании клеточных защитных реакций, необратимых конформационных изменениях макромолекул (белков, нуклеиновых кислот) и, как следствие, изменении баланса скоростей процессов синтеза и распада. Выявленные ответные реакции на уровне исследованных биомаркеров оказались специфичными для рыб разного пола, возраста и размера [16].

Полученные результаты согласуются с общей концепцией биомониторинга, согласно которой регуляторы метаболизма и молекулярные мишени действия поллютантов могут служить показателями состояния гидробионтов, обитающих в загрязненных средах, и в дальнейшем предложенный нами комплекс биотестов может быть использован с целью характеристики состояния организмов в экосистемах, подверженных антропогенному воздействию. При проведении водно-токсикологических исследований необходимо с большой четкостью дифференцировать результаты наблюдений за состоянием систем, на которые непосредственно направлено действие того или иного токсиканта, и регулярные изменения, необходимые для нивелирования изменений в функционировании органов или систем-мишеней.

Заключение

Накопление ртути в органах рыб, населяющих водоемы с умеренной ртутной нагрузкой, может оказаться, тем не менее, значительным в силу действия сопутствующих факторов среды – закисления и гумификации. Ртуть из природных и антропогенных источников переносится в атмосфере на значитель-

ные расстояния, накапливается в донных отложениях и в условиях закисления и органической и микробной загрязненности подвергается метилированию – переводу в более биодоступную органическую форму. Именно метилртуть интенсивно мигрирует по трофическим путям водоема и достигает максимальных уровней в хищных рыбах. Накопление ртути рыбами в концентрациях, во много раз превышающих ее содержание в воде, позволяет использовать их в качестве чувствительных индикаторов при исследовании загрязнения водоемов ртутью. Избыток ртути в организме рыб вызывает ряд биохимических, морфологических и популяционных нарушений. Результаты исследований биохимического статуса рыб из различных водоемов свидетельствуют о том, что повышенное содержание ртути в их органах оказывает существенное влияние на метаболизм. Проявления ртутного воздействия, описанные в обзоре, в целом могут свидетельствовать об угнетении скорости метаболических реакций и активности защитных систем клетки. Наиболее заметные различия по показателям липидного и белкового статуса характерны для самцов. Феномен угнетения метаболизма нашел свое проявление в фенотипической разнокачественности особей одного вида, испытывающих хроническое действие ртути. Данные ихтиологических исследований по возрастным особенностям популяций рыб свидетельствуют о феномене «тугорослости» рыб, обитающих в гумифицированных кислых озерах по сравнению с рыбами из светловодных и особенно нейтральных озер. Половая структура популяций, подверженных ртутному прессу, изменяется в сторону увеличения доли самок. Торможение

роста рыб, нарушение структуры популяции и связанного с ней репродуктивного потенциала сказываются на благополучии наиболее устойчивых к этому комплексу воздействий популяций рыб и приводят к элиминации более чувствительных видов [13, 45]. В связи с вышесказанным, накопление ртути в организме рыб можно рассматривать как важный фактор, влияющий на формирование ихтиофауны закисленных и высокогумифицированных водоемов [6, 8, 13].

Уже сейчас можно говорить о том, что вышеперечисленные биохимические показатели могут быть предложены в качестве дополнительных биотестов эколого-биохимического мониторинга содержания ртути и закисления озер при решении различных практических задач, в том числе для проведения ранней диагностики изменений в метаболизме, возникающих при накоплении ртути в рыбах. Исследования биохимических механизмов развития ответной реакции на аккумуляцию соединений ртути в органах рыб имеют как научное, так и несомненное социальное значение для прогнозирования рисков здоровью населения районов, где закисление поверхностных вод и сопутствующее ему ртутное загрязнение атмосферы превышают допустимые нормы.

Экспериментальная часть работы выполнена с использованием оборудования ЦКП НО ИБ КарНЦ РАН и ИБВВ РАН при финансовой поддержке грантов Программы Президента РФ «Ведущие научные школы России» НШ-3731.2010.4, НШ-1642.2012.4, НШ-1410.2014.4, Программы Президиума РАН «Живая природа» (2012–2014 гг.).

Литература

1. Артамонова В.Г., Дадали В.А., Полканова Е.К. Современные аспекты ртутных интоксикаций и проблемы реабилитации // Ртуть. Комплексная система безопасности (материалы научно-техн. конф.). – СПб., 1999. – С. 10–14.
2. Богдан В.В., Немова Н.Н., Руоколайнен Т.Р. Влияние ртути на состав липидов печени и мышц окуня *Perca fluviatilis* // Вопросы ихтиологии. – 2002. – Т. 42. – № 2. – С. 259–263.
3. Бондарева Л.А., Немова Н.Н., Кяйвярайнен Е.И. и др. Влияние пищевой интоксикации солями ртути на активность цистеиновых протеиназ в тканях крыс // Известия АН. Сер. биол. – 2003. – № 1. – С. 37–40.
4. Израэль Ю.А. Эффективный путь сохранения климата на современном уровне – основная цель решения климатической проблемы // Метеорология и гидрология. – 2005. – Т. 10. – С. 5–9.
5. Кашулин Н.А. Ихтиологические основы биоиндикации загрязнения среды тяжелыми металлами: Автореф. дис. докт. биол. наук. – Петрозаводск, 2000. – 42 с.
6. Кашулин Н.А., Лукин А.А., Амундсен П.-А. Рыбы пресных вод субарктики как биоиндикаторы техногенного загрязнения. – Апатиты: Изд-во КНЦ РАН, 1999. – 142 с.
7. Комов В.Т. Природное и антропогенное закисление малых озер Северо-Запада России: причины, последствия, прогноз. Автореф. дис. докт. биол. наук. – СПб., 1999. – 46 с.
8. Комов В.Т. Причины и последствия антропогенного закисления озер: Курс лекций. – Нижний Новгород: Вектор-ТиС, 2007. – 112 с.
9. Комов В.Т., Степанова И.К. Гидрохимическая характеристика озер Дарвинского заповедника // Структура и функционирование экосистем кислых озер. – СПб.: Наука, 1994. – С. 31–42.
10. Комов В.Т., Степанова И.К., Гремячих В.А. Содержание ртути в мышцах рыб из водоемов Северо-Запада России: причины интенсивного накопления и оценка негативного эффекта на состояние здоровья людей // Актуальные проблемы водной токсикологии. – Борок: ИБВВ РАН, 2004. – С. 99–123.
11. Мещерякова О.В., Груздев А.И., Немова Н.Н. Сравнительная оценка углеводного метаболизма у окуней (*Perca fluviatilis* L.) из водоемов с разным содержанием гуминовых кислот // Известия АН. Сер. биол. – 2004. – Т. 31. – Вып. 1. – С. 15–20.

12. *Моисеенко Т.И.* Водная экотоксикология: теоретические и прикладные аспекты. – М.: Наука, 2009. – 400 с.
13. *Моисеенко Т.И., Шарова О.Н.* Физиологические механизмы деградации популяций рыб в закисленных водоемах // *Экология*. – 2006. – № 4. – С. 287–293.
14. *Назаренко И.И., Кислосова И.В., Кашина Л.И.* и др. Атомно-абсорбционное определение ртути в водах после сорбционного концентрирования на полимерном тиоэфире // *Журн. аналит. хим.* – 1986. – Т. 11. – С. 1385–1390.
15. *Немова Н.Н., Кяйвярайнен Е.И., Крупнова М.Ю.* и др. Активность внутриклеточных протеолитических ферментов в тканях речного окуня *Perca fluviatilis* с различным содержанием ртути // *Вопр. ихтиологии*. – 2001. – Т. 41. – С. 704–707.
16. *Немова Н.Н.* Биохимические эффекты накопления ртути у рыб. – М.: Наука, 2005. – 164 с.
17. *Немова Н.Н., Высоцкая Р.У.* Биохимическая индикация состояния рыб. – М.: Наука, 2004. – 214 с.
18. Перечень рыбохозяйственных нормативов: предельно допустимых концентраций (ПДК) и ориентировочно безопасных уровней воздействия (ОБУВ) вредных веществ для воды водных объектов, имеющих рыбохозяйственное значение. – М.: ВНИРО, 1999. – 304 с.
19. *Петросян В.С.* Глобальное загрязнение окружающей среды ртутью и ее соединениями // *Россия в окружающем мире: 2006 (Аналитический ежегодник)* / Отв. ред. Н.Н. Марфенин. – М.: МНЭПУ; Авант, 2007. – 320 с.
20. *Руднева И.И.* Влияние антропогенного загрязнения на биохимические показатели черноморских рыб // *Современное состояние ихтиофауны Черного моря*. – Севастополь, 1995. – С. 168–188.
21. *Смирнов Л.П., Суховская И.В., Немова Н.Н.* Влияние различных факторов среды на низкомолекулярные пептиды рыб: Обзор // *Экология*. – 2005. – Т. 36. – № 1. – С. 41–47.
22. *Степанова И.К., Комов В.Т.* Накопление ртути в рыбе из водоемов Вологодской области // *Экология*. – 1997. – Т. 28. – № 4. – С. 196–202.
23. *Суховская И.В., Смирнов Л.П., Немова Н.Н., Комов В.Т.* Влияние ртути на фракционный состав низкомолекулярных пептидов мускулатуры речного окуня *Perca fluviatilis* // *Вопросы ихтиологии*. – 2001. – Т. 41. – С. 699–703.
24. *Трахтенберг И.М., Иванова Л.А.* Современные представления о воздействии ртути на клеточные мембраны // *Гигиена и санитария*. – 1984. – № 5. – С. 59–63.
25. *Amirbahman A., Reid A.L., Haines T.A.* et al. Association of methylmercury with dissolved humic acids // *Environ. Sci. Technol.* – 2002. – Vol. 36. – P. 690–695.
26. *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. – Vol. 42. – P. 97–103.
27. *Bakir F., Damluji S.F., Amin Zaki I.* Methylmercury poisoning in Iraq: an interuniversity report // *Science*. – 1973. – Vol. 181. – P. 230–241.
28. *Benoit J.M., Gilmour C.C., Heyes A.* et al. Geochemical and biological controls over methylmercury production and degradation in aquatic ecosystems // *Biogeochemistry of Environmentally Important Trace Elements* / Cai Y., Braids O.C. (Eds.). – Washington, DC: American Chemical Society, 2002.
29. *Berlin M., Zalups R.K., Fowler B.A.* Mercury // *Handbook on the Toxicology of Metals*, 3rd edition / G.F. Nordberg, B.A. Fowler, M. Nordberg, L.T. Friberg (Eds.) – New York: Elsevier, 2007.
30. *Bloom N.S.* On the chemical form of mercury in edible fish and marine invertebrate tissues // *Can. J. Fish. Aquat. Sci.* – 1992. – Vol. 49. – P. 1010–1017.
31. *Boening D.W.* Ecological effects, transport, and fate of mercury: a general review // *Chemosphere*. – 2000. – Vol. 40. – P. 1335–1351.
32. *Bose S., Ghosh P., Bhattacharya S.* Distribution kinetics of inorganic mercury in the subcellular fractions of fish liver // *Sci. Total Environ.* – 1993. – Suppl. Pt. 1. – P. 533–538.
33. *Ceccatelli S., Daré E., Moors M.* Methylmercury-induced neurotoxicity and apoptosis // *Chem. Biol. Interact.* – 2010. – Vol. 188. – P. 301–308.
34. *Celo V., Lean D.R., Scott S.L.* Abiotic methylation of mercury in the aquatic environment // *Sci. Total Environ.* – 2006. – Vol. 368. – P. 126–137.
35. *Clarkson T.W., Magos L.* The toxicology of mercury and its chemical compounds // *Crit. Rev. Toxicol.* – 2006. – Vol. 36. – P. 609–662.
36. Committee on Human Biomonitoring for Environmental Toxicants, National Research Council of the United States National Academies of Science. Human biomonitoring for environmental chemicals. – Washington: National Academies Press, 2006.
37. *den Besten P.J., Munawar M.* Ecological testing of marine and freshwater ecosystems: synthesis and recommendations // *Ecotoxicological testing of marine and freshwater ecosystems: Emerging techniques, Trends and Strategies* / P.J. den Besten, M. Munawar (Eds.). – Boca Raton, FL: CRC Press, 2005. – 296 p.
38. *Di Giulio R.T., Benson W.H., Sanders B.M., Van Veld P.A.* Biochemical mechanisms: metabolism, adaptation, and toxicity // *Fundamentals of aquatic toxicology*, 2nd Edition / Gary M. Rand (Ed.). – Taylor and Francis, 1995. – P. 523–561.
39. *Dietz R., Sonne C., Basu N.* et al. What are the toxicological effects of mercury in Arctic biota? // *Sci. Total Environ.* – 2013. – Vol. 443. – P. 775–790.
40. *Eto K.* Minamata disease // *Neuropathology*. – 2000. – Vol. 20 (Suppl.). – P. S14–S19.
41. *Evans M.S., Lockhart W.L., Doetzel L.* et al. Elevated mercury concentrations in fish in lakes in the Mackenzie River Basin: the role of physical, chemical, and biological factors // *Sci. Total Environ.* – 2005. – Vol. 351–352. – P. 479–500.

42. Fitzgerald W.F., Lamborg C.H. Geochemistry of mercury in the environment // Treatise on geochemistry, vol. 9 / Lollar B.S. (Ed.). – Amsterdam: Elsevier, 2003. – P. 107–148.
43. Gagne F., Marion M., Denizeau F. Metal homeostasis and metallothionein induction in rainbow trout hepatocytes exposed to cadmium // *Fundam. Appl. Toxicol.* – 1990. – Vol. 14. – P. 429–437.
44. Grandjean P., Budtz-Jørgensen E. Total imprecision of exposure biomarkers: implications for calculating exposure limits // *Am. J. Ind. Med.* – 2007. – Vol. 50. – P. 712–719.
45. Haines T.A., Komov V.T., Jagoe C.H. Mercury concentration in perch (*Perca fluviatilis*) as influenced by lacustrine physical and chemical factors in two regions of Russia // *Mercury pollution: integration and synthesis* / J. Watras, W. Huckabee (Eds.). – N.-Y. : Lewis Publishers, 1994.
46. Haines T.A., Komov V.T., Matey V.E., Jagoe C.H. Perch mercury content is related to acidity and color of 26 Russian lakes // *Water Air Soil Pollut.* – 1995. – Vol. 85. – P. 823–828.
47. Hall B.D., Bodaly R.A., Furge R.J.P. et al. Food as the dominant pathway of methylmercury uptake by fish // *Water Air Soil Pollut.* – 1997. – Vol. 100. – P. 13–24.
48. Hare M.F., Achison W.D. Methylmercury mobilizes Ca⁺⁺ from intracellular stores sensitive to inositol 1,4,5-trisphosphate in NG108-15 cells // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1995. – Vol. 272. – P. 1016–1023.
49. Harris H.H., Pickering I.J., George G.N. The chemical form of mercury in fish // *Science.* – 2003. – Vol. 301. – P. 1203.
50. Henriksen A., Lien L., Rosseland B.O. et al. Lake acidification in Norway: Present and predicted fish status // *Ambio.* – 1989. – Vol. 18. – P. 314–321.
51. Hintelmann H., Welbourn P.M., Evans R.D. Binding of methylmercury compounds by humic and fulvic acids // *Water Air Soil Pollut.* – 1995. – Vol. 80. – P. 1031–1034.
52. Hrenchuk L.E., Blanchfield P.J., Paterson M.J., Hintelmann H.H. Dietary and waterborne mercury accumulation by yellow perch: a field experiment // *Environ. Sci. Technol.* – 2012. – Vol. 46. – P. 509–516.
53. Huang C.F., Hsu C.J., Liu S.H., Lin-Shiau S.Y. Neurotoxicological mechanism of methylmercury induced by low-dose and long-term exposure in mice: Oxidative stress and down-regulated Na⁺/K⁺-ATPase involved // *Toxicol. Lett.* – 2008. – Vol. 176. – P. 188–197.
54. Ioannides C., Parke D.V. The cytochrome P 450. Gene family of microsomal hemoproteins and their role in the metabolic activation on chemicals // *Drug Metab. Rev.* – 1990. – Vol. 27. – P. 1–85.
55. Kelly C.A., Rudd J.W., Holoka M.H. Effect of pH on mercury uptake by an aquatic bacterium: implications for Hg cycling // *Environ. Sci. Technol.* – 2003. – Vol. 37. – P. 2941–2946.
56. Kim M.-K., Zoh K.-D. Fate and transport of mercury in environmental media and human exposure // *J. Prev. Med. Public Health.* – 2012. – Vol. 45. – P. 335–343.
57. Leaner J.J., Mason R.P. Methyl mercury accumulation and fluxes across the intestine of channel catfish, *Ictalurus punctatus* // *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 132. – No. 2. – P. 247–259.
58. Lysenko L., Kantserova N., Käiväräinen E. et al. Biochemical markers of pollutant responses in macrozoobenthos from the White Sea: Intracellular proteolysis // *Mar. Environ. Res.* – 2014. – Vol. 96. – P. 38–44.
59. Mason R.P., Reinfelder J.R., Morel F.M. Bioaccumulation of mercury and methylmercury // *Water Air Soil Pollut.* – 1995. – Vol. 80. – P. 915–921.
60. Mozaffarian D., Rimm E.B. Fish intake, contaminants, and human health evaluating the risks and the benefits // *JAMA.* – 2006. – Vol. 296. – P. 1885–1899.
61. Myers G.J., Davidson P.W., Strain J.J. Nutrient and methyl mercury exposure from consuming fish // *J. Nutr.* – 2007. – Vol. 137. – P. 2805–2808.
62. Nathanson M.H., Mariwalla K., Ballatori N., Boyer J.L. Effects of Hg²⁺ on cytosolic Ca²⁺ in isolated skate hepatocytes // *Cell. Calcium.* – 1995. – Vol. 18. – No. 5. – P. 429–439.
63. Nemova N., Kaivarainen E., Krupnova M. et al. The effect of mercury and acidity on biochemical indices of freshwater fish // *The Biological Essentiality of Macro and Trace Elements.* – Jena, 2000. – P. 814–818.
64. Nolde N., Drobne D., Horvat M., Jereb V. Reduction and methylation of mercury in the terrestrial isopod *Porcellio scaber* (Crustacea) and its environment // *Environ. Toxicol. Chem.* – 2005. – Vol. 24. – P. 1697–1704.
65. Pacyna E.G., Pacyna J.M., Steenhuisen F., Wilson S. Global anthropogenic mercury emission inventory for 2000 // *Atmos. Environ.* – 2006. – Vol. 40. – P. 4048–4063.
66. Porcella D.B. Mercury in the Environment: Biogeochemistry // *Mercury Pollution: Integration and Synthesis* / C.J. Watras (Ed.). – London–Tokyo : Lewis Publishers, 1994. – P. 3–19.
67. Rana S.V.S., Singh R., Verma S. Mercury-induced lipid peroxidation in the liver, kidney, brain and gills of a fresh water fish, *Channa punctatus* // *Japan. J. Ichthyol.* – 1995. – Vol. 43. – P. 255–259.
68. Schindler D.W. Changes caused by acidification to the biodiversity: productivity and biogeochemical cycles of lakes // *Acidification of freshwater ecosystems: implications for the future.* – N.-Y., 1994. – P. 153–164.
69. Sheehan M.C., Burke T.A., Navas-Acien A., Breysse P.N., McGready J., Fox M.A. Global methylmercury exposure from seafood consumption and risk of developmental neurotoxicity: a systematic review // *Bull. World Health Organ.* – 2014. – Vol. 92. – P. 254–269.
70. Shenker B.J., Guo T.L., Shapiro J.M. Induction of apoptosis in human T-cells by methyl mercury: temporal relationship between mitochondrial dysfunction and loss of reductive reserve // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 157. – P. 23–35.

71. *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. – Vol. 367. – P. 239–246.

72. *Sonsten L.* Fish mercury levels in lakes – adjusting for Hg and fish-size covariation // *Environ. Pollut.* – 2003. – Vol. 125. – P. 255–265.

73. *Spry D.J., Wiener J.G.* Metal bioavailability and toxicity to fish in low-alkalinity lakes: a critical review // *Environ. Pollut.* – 1991. – Vol. 71. – P. 243–304.

74. *Steinberg C.E.W.* Ecology of humic substances in freshwater. – Berlin-Heidelberg-NY : Springer-Verlag, 2003. – 440 p.

75. *Svobodova Z., Dusek L., Hejtmanek M.* et al. Bioaccumulation of mercury in various fish species from Orlik and Kamyk water reservoirs in the Czech Republic // *Ecotoxicol. Environ. Safety.* – 1999. – Vol. 43. – No. 3. – P. 231–240.

76. United Nations Environment Programme. The global atmospheric mercury assessment: sources, emissions and transport. – Geneva : United Nations Environment Programme, 2008. – P. 13–62.

77. WHO. Environmental health criteria 101: Methylmercury. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1993. – 144 p.

78. *Winfrey M.R., Rudd J.W.M.* Environmental factors affecting the formation of methylmercury in low pH lakes: A review // *Environ. Toxicol. Chem.* – 1990. – Vol. 9. – P. 853–869.

