Тяжелые металлы: механизмы нефротоксичности
(Обзор литературы)

М.Е. Аксенова
НИИ Педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, Москва

Toxic Metals: Mechanisms Of Nefrotoxicity

M.E. Aksionova

Ключевые слова: тяжелые металлы, нефротоксичность, перекисное окисление липидов, митохондрии, кальций.

Почки являются органом-мишенью для действия ксенобиотиков, особенно тяжелых металлов. Цитотоксичность металлов обусловлена тремя взаимосвязанными механизмами: усилением перекисного окисления липидов; угнетением митохондриального дыхания; нарушением кальциевого гомеостаза клетки. Знание патогенетических механизмов цитотоксического действия тяжелых металлов позволяет обосновать использование в профилактике и терапии заболеваний, связанных с хроническим действием ксенобиотиков, антиоксидантов, мембраностабилизаторов, препаратов, улучшающих функцию митохондрий и блокаторов кальциевых каналов.

Kidney is the «target» organ for xenobiotics especially for toxic metals. Citotoxicity of these metals is caused by three interacting mechanisms: intensification of lipids peroxidation; depression of oxidative phosphorylation in mitochondrias; pathology of calcium homeostasis. Correspondingly, therapy with antioxidants, membrane stabilisers, drugs affecting function of mitochondrias and blocators of calcium channels should be included in prophylactics and pathogenetic therapy of chronic xenobiotic poisoning.

Здоровье человека во многом определяется состоянием окружающей среды. Ее вклад в формирование и сохранение здоровья населения составляет около 10–20% [4]. Экопатогенные факторы, особенно в сочетании с другими причинными агентами, увеличивают риск развития хронических болезней [1]. Эффект ксенобиотиков определяется, в первую очередь, классом токсичности вещества, длительностью его действия, возрастом и индивидуальной чувствительностью организма [2, 31, 32].

Почки как главный экскреторный орган являются мишенью многих ксенобиотиков [22]. Высокий уровень кровоснабжения и большая протяженность тубулярного аппарата обусловливают длительность контакта токсических веществ и их метаболитов с почечным эндотелием, эпителием и клетками интерстиция. Позитивное гидростатическое давление, необходимое для ультрафильтрации, и другие внутрипочечные процессы, направленные на сохранение эссенциальных метаболитов и элиминацию токсинов, работа противоточно-множительной системы приводят к рециркуляции в организме низкомолекулярных метаболитов, отложению незаряженных токсинов в почечном интерстиции с последующей активацией медиаторов воспаления и развитием иммунно-воспалительного процесса [22].

Из-за несовершенства методов диагностики трудно говорить об истинной распространенности патологии почек, связанной с действием ксенобиотиков. По данным литературы, разные токсические агенты могли сыграть роль этиологического фактора в 5%–20% случаев интерстициального нефрита, в 8% – пиелонефрита [27]. В 20% случаев они могли быть причиной острой почечной недостаточности [29].

Высокой нефротоксичностью обладают такие металлы как кадмий, ртуть, свинец, хром, мышьяк, железо, висмут, бор, литий, что связано с их способностью депонироваться в паренхиматозных органах, особенно в корковом веществе почки [19, 11], и медленным выведением из организма. Период полувыведения для кадмия составляет более 10 лет, для свинца – около 30 лет, для хрома – около 1 месяца [19]. Воздействуя на разные участки нефрона, металлы могут вызывать интерстициальный нефрит, иммуно-воспалительные заболевания почек, включая гломерулопатии. Так, развитие гломерулонефрита характерно для действия солей ртути и препаратов золота. Поражение почечных канальцев возникает на ранних стадиях интоксикации свинцом, кадмием, литием, бором, поражение почечного интерстиция – на поздних этапах воздействия кадмия, свинца, лития [19, 21, 22],

Механизм действия металлов на почки можно представить следующим образом. Некоторые металлы с переходной валентностью (мышьяк) метилируются в печени и фильтруются в гломерулах [18]. Одновалентные металлы (литий, бор) практически полностью фильтруются в клубочках и далее активно реабсорбируются эпителием проксимальных канальцев, конкурируя за реабсорбцию с ионами натрия [21] и калия [29]. Двухвалентные металлы связываются с сульфгидрильными группами специфичных или неспецифичных белков, выполняющих транспортную функцию.

Адрес для переписки: *127412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2, Отдел нефрологии Московского НИИ ПДХ МЗ РФ*
Телефон: *483-21-83. Аксенова Марина Евгеньевна*

К специфичным протеинам относят металлотионеин, связывающий кадмий и цинк, свинец-связывающий белок, трансферрин, церулоплазмин. Металлотионеин – низкомолекулярный белок с молекулярной массой 6500 дальтон, характеризующийся высоким содержанием цистеина (около 30%) и отсутствием в молекуле ароматических аминокислот. Структурные исследования молекулы протеина методом ядерно-магнитной спектроскопии выявили 2 металлических класта: первый – высоко аффинен к цинку, второй – специфичен для кадмия. Металлотионеин синтезируется преимущественно в печени и почках. Его концентрация прямо пропорциональна кадмиевой и цинковой нагрузке.

Свинец-связывающий протеин имеет молекулярную массу около 27000 дальтон, богат глутаминовой, аспарагиновой аминокислотами, глицином, цистеином и связывает около 40–50 мг свинца на 1мг протеина [11, 18, 19].

К неспецифичным металл-связывающим белкам относятся сывороточный альбумин, глутатион и другие лигандины, богатые сульфгидрильными группами.

Транспортные белки обуславливают нефротоксичность металлов, так как экстрацеллюлярный комплекс «металл–протеин», образуемый в печени, является транспортной формой металла и способствует его фильтрации и абсорбции в почках [21]. Однако формирование внутриклеточного комплекса «металл–протеин» направлено на снижение цитоплазматической концентрации металла и играет антитоксическую роль [22, 18].

Исследование механизмов почечного транспорта металлов демонстрирует, что первоначально металл в связи с тиоловыми группами транспортного белка (лигандина) фильтруется гломерулами, а затем реабсорбируется нефротелием преимущественно начального отдела проксимального канальца (S1,S2-сегменты) [18]. В дальнейшем комплекс «металл–белок» подвергается протеазному расщеплению в лизосомах нефроэпителия. Свободные ионы металлов связываются с другими внутриклеточными лигандинами (металлотионеин, цистеин, глутатион) или лигандами мембранных протеинов базолатеральной и/или апикальной поверхности канальциевого эпителия, которые выступают в роли «буфера». При концентрации свободных ионов металлов, превышающей пороговую, происходит пересыщение «буфера». Это ведет к связыванию металлом критических нуклиофильных группировок клетки [8, 16, 32]. На настоящий момент хорошо изучены общие механизмы действия ксенобиотиков: генотоксичность (нарушение структуры и процессов репарации ДНК, нестабильность хромосом, хромосомные аберрации), ферментотоксическое (за счет связывания SH-групп ферментов или вытеснения эссенциальных металлов из металлоферментов) и мембранопатологическое действие [2, 8, 16, 41]. В качестве основных патогенетических механизмов цитотоксического действия металлов в литературе рассматриваются: усиление перекисного окисления липидов, нарушение кальциевого гомеостаза и окислительного метаболизма клетки [11, 18, 21, 22, 31].

Перекисное окисление липидов непосредственно катализируется ионами металлов с переходной валентностью (мышьяк, хром, железо) [46]. Его присоединение может быть связано также с уменьшением антиокислительной защиты клетки. Последняя включает в себя: клеточные ферменты (супероксиддисмутазу, глутатион-трансферазу, каталазу), некоторые компоненты плазмы (трансферрин, церрулоплазмин, альбумин), способные связывать металлы с переходной валентностью; малые водорастворимые антиоксидантные компоненты (мочевая кислота, билирубин, витамин С и жирорастворимые витамины – токоферол и бета-каротин) [24].

In vivo показано, что введение животным больших доз солей кадмия, мышьяка приводило к гиперпродукции супероксидных анионов и накоплению метаболитов окислительной реакции [45]. Под действием ртути усиливалось перекисное окисление липидов в эритроцитах человека, что выражалось в повышении уровня малонового диальдегида и снижении фракции восстановленного глутатиона крови [36]. Преинкубация клеток с метионином и цистеином защищала их от окислительного стресса, вызванного действием ртути, кадмия, меди [36], что демонстрирует ведущую роль инактивации SH-групп белков в индукции металлами свободно-радикального окисления.

Активация свободно-радикального окисления под действием металлов может быть связана также с истощением естественных антиоксидантов (аскорбиновой кислоты и токоферола) в клетках и/или с изменением активности антиокислительных ферментов (каталазы и супероксиддисмутазы) [20, 23, 51].

У 2/3 обследованных в нашем отделе детей из района, загрязненного солями тяжелых металлов, была выявлена высокая активность ксантиноксидазы – одного из ключевых ферментов метаболизма пуриновых оснований, участвующего в индукции процессов перекисного окисления липидов [5]. Это косвенно указывает на активацию процессов перекисного окисления липидов в организме этих детей.

При активации перекисного окисления липидов в почках, в первую очередь, страдали эндотелиальные клетки, затем эпителий дистальных и проксимальных канальцев [12]. В ответ на усиление процессов свободно-радикального окисления отмечался повышенный синтез простагландинов и цАМФ в гломерулах, что сопровождалось усилением клеточной пролиферации и возникновением протеинурии. Действие оксидантов на клетки проксимального эпителия приводило к снижению концентрации АТФ, повышению проницаемости клеточной мембраны, повреждению актинового цито-скелета, снижению активности цитохром-С-оксидазы, никотинамид-аденин-динуклеотид-дегидрогеназы, АТФ-азы, никотинамид-аденин-динуклеотид-оксидазы и сукцинат-дегидрогеназы [12, 52]. Кроме того, усиление металлами свободно-радикального окисления может вести к образованию аддуктов ДНК-гидропероксидов и лежать в основе генотоксического действия металлов [2, 8]. Перекисное окисление липидов, индуцированное действием солей ртути и кадмия, наиболее интенсивно протекало в митохондриях, вызывая нарушение их функции [33]. Однако использование ингибиторов митохондриального дыхания (динитрофенола и других) само по себе способствовало активации свободно-радикального окисления [50]. Поэтому неясно, является ли нарушение функции митохондрий при действии солей тяжелых металлов вторичным по отношению к активации перекисного окисления липидов или наоборот.

Митохондрии являются мишенью для токсического действия солей тяжелых металлов, что подтверждается изменением их формы, структуры и размеров при морфобиоптических исследованиях почек и печени животных, подвергавшихся воздействию солей тяжелых металлов [18]. Это может быть связано с преимущественным распределением тяжелых металлов в митохондриальной фракции клеток [13, 30], хотя на долю митохондриальной фракции приходилось не более 10% кадмия, в то время как митохондрии составляют около 12% от клеточного обьема[35]. В основе ингибирующего действия металлов на функцию митохондрий может лежать их способность менять мембранный потенциал [35]. Так, экспозиция изолированных гепатоцитов с кадмием вызывала дозо- и время-зависимое высвобождение трифенилметилфосфанила (липофильный катион, 80% которого в норме связывается с мембраной), что свидетельствовало о падении мембранного потенциала [35]. Воздействие свинца приводило к снижению на 75% потенциал-зависимой фракции родамина в митохондриях астроглии [30].

Мембранный потенциал митохондрий определяется градиентом ионов водорода, продуцируемых митохондриальной электронной транспортной цепью. Коллапс электрохимического градиента может быть следствием повреждения как дыхательной цепи митохондрий, так и цикла Кребса, поставляющего никотинамид-аденин-динуклеотид [48]. Кадмий способен ингибировать ферменты цикла лимонной кислоты и электронной транспортной цепи: цитрат-синтетазу, сукцинат-дегидрогеназу, цитохром-С-оксидазу [40]. Было показано накопление пролина в митохондриях и снижение способности митохондрий окислять никотинамид-аденин-динуклеотид на 35% под действием кадмия [10].

Пролин синтезируется из глутамата и участвует в связывании никотинамид-аденин-динуклеотида в клетке. Накопление пролина отмечается под действием ингибиторов дыхательной цепи митохондрий (цианида калия, ротенона), что сопровождается снижением концентрации восстановленного никотинамид-аденин-динуклеотида с последующим нарушением превращения глицеральдегид-3-фосфата в 1,3-дифосфоглицериновую кислоту под действием глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназы. Компенсаторно повышается активность процессов с выходом никотинамид-аденин-динуклеотида: превращение пирувата в этанол или лактат, оксалацетата – в малат, гликооксалата – в гликолат, глутамата – в пролин с развитием метаболического ацидоза. Таким образом, накопление пролина в клетке отражает снижение функциональной активности дыхательной цепи митохондрий. Повышение концентрации пролина под действием хлорида кадмия было в 3–3,5 раза выше, чем при использовании классических ингибиторов дыхательной цепи митохондрий [10]. Кадмий значительно ингибировал окисление никотинамид-аденин-динуклеотид-зависимых субстратов и, в первую очередь, сукцината [28]. Kesseler A. [28] продемонстрировал, что кадмий стимулирует утечку протонов (проникновение протонов через мембрану митохондрий как пассивно, так и через изменение стехеометрии протонной помпы), снижая тем самым эффективность окислительного фосфорилирования.

In vivo и in vitro была показана способность кадмия ингибировать цитохром-С-оксидазу [40]. Изменение активности цитохром-Р-450 играет роль в токсическом действии свинца и кадмия [22, 43]. Выявляемую при хроническом действии малых доз свинца и ртути копропорфиринурию связывают с блоком копропорфириногеноксидазы, локализованной в межмембранном пространстве митохондрий [44].

Нарушение функции митохондрий при воздействии ртути, кадмия, свинца, мышьяка, хрома в конечном итоге проявляется снижением продукции макроэргов, уменьшением соотношения АТФ/АДФ [28], падением активности АТФ-зависимых ферментных систем и прежде всего К-Na-АТФазы, на долю которой приходится около 1/3 всей клеточной АТФ [35], Ca-Mg-АТФазы – за счет нарушения фосфорилирования фермента [26]. Наши исследования показали, что почти у половины больных, проживающих в районе, неблагоприятном по солям тяжелых металлов, имели место снижение Ca-АТФазы и Mg-АТФазы, а также отсутствие или их слабая активация в ответ на стимулирующее действие кальциевого каналообразователя – аламетицина [5]. Изменение активности АТФаз ведет к элетролитным нарушениям и, в конечном итоге, к изменению мембранного потенциала клетки [48].

К универсальным механизмам цитотоксичности относят и нарушение кальциевого гомеостаза клетки [25]. Концентрация свободного ионизированного кальция в цитоплазме поддерживается с помощью кальциевой помпы и кальциевых каналов на уровне 50–150 нмоль/л [42]. Под действием электрического или гормонального импульса через сигнальную систему(метаболиты фосфоинозитола) повышается уровень кальция в одном или нескольких участках клетки. Кальций, связываясь с рецепторами, переводит интрацеллюлярный кальциевый сигнал в биохимический или механический клеточный ответ. Кальциевые рецепторы включают в себя универсальные (кальмодулин, протеинкиназу С), специфичные для определенных клеток (кальций-медины, тропонин С и др.) [42]. Кальмодулин-кальциевый комплекс активирует кальмодулин-зависимую протеинкиназу С и другие энзимы, обусловливая кратковременный (несколько секунд) или начальную фазу длительного клеточного ответа: нейротрансмиссию, эндокринную и экзокринную секрецию, мышечные сокращения. Протеинкиназа С обусловливает длительную клеточную реакцию: пролиферацию и дифференциацию, межклеточные сообщения, организацию цитоскелета и др. Восприятие и передача кальциевого сигнала осуществляется посредством циклических нуклеотидов: циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), циклического гуанозинмонофофата (цГМФ).

Под действием кадмия и ртути отмечено уменьшение концентрации фосфатидилинозитола, что сопровождалось снижением стимулированной пролиферации Т-лимфоцитов, экспрессии IL-2 рецепторов клеток [15, 47]. Тяжелые металлы могут влиять на кальций-рецепторную систему непосредственно, путем замены кальция на рецепторах или опосредованно, через изменение потока металла в клетку [37, 42]. Так свинец, кадмий, ртуть, мышьяк блокируют потенциал-чувствительные кальциевые каналы клеток [44, 48, 52]. С другой стороны, свинец, используя кальциевые каналы, про-

никает через клеточную мембрану, его цитотоксическое действие в связи с этим проявлялось, главным образом, в клетках, активность которых была связана с поступлением, а не перераспределением внутриклеточного кальция [42]. Комплекс «свинец–кальмодулин» или «свинец–протеинкиназа С» повышал активность некоторых внутриклеточных ферментов [42]. Было показано, что пикомолярные концентрации свинца активируют кальмодулин в отсутствие кальция [9], а кадмий способен индуцировать синтез кальмодулина [18]. Общее количество кальция на 1 мг клеточного протеина повышалось при интоксикации свинцом и кадмием, при этом большая часть кальция находилась в митохондриальной фракции, что могло быть связано с повышением клеточной проницаемости и несостоятельностью клеток, подвергающихся воздействию ксенобиотиков, эстрагировать кальций [42, 49]. Повышение концентрации внутриклеточного кальция сопровождалось гибелью клеток, возможно, за счет необратимой активации фосфолипаз, эндонуклеаз, протеаз и изменения цитоскелета клетки в результате деполяризации актина и тубулина [39]. Использование блокатора кальциевых каналов (верапамила) защищало клетки от цитотоксического действия солей тяжелых металлов [52].

Исследование механизмов остеотоксического и гипертензионного действия свинца, кадмия, ртути показало, что эти металлы способны активировать кальмодулин-зависимую фосфодиэстеразу, участвующую в деградации циклических нуклеотидов [14]. Активация кальций-эндонуклеазы с последующей фрагментацией ДНК может лежать в основе мутагенного действия тяжелых металлов [14].

Ртуть и кадмий потенциировали выход кальция из нефроцитов и гепатоцитов, что вело к падению мембранного потенциала [34]. В основе данного феномена могла лежать способность металлов связывать SH-группы мембранных белков и активировать фосфолипазу А с последующим повышением клеточной проницаемости [34].

На настоящий момент показана эффективность использования хелаторов (сукцимер), комплексонов (ксидифон) [7], растительных энтеросорбентов (кламин, альгинат натрия) [3] в связывании и выведении инкорпорированных и продолжающих поступать в организм металлов. Было отмечено, что наряду с выведением из организма инкорпорированных металлов, сукцимер обладал также выраженным мембранотоксическим действием [7], а использование энтеросорбентов приводило к усиленной экскреции с мочой и эссенциальных элементов [3]. Эффективность использования мембраностабилизаторов (димефосфон), естественных антиоксидантов (витамины А, Е) [3, 7], средств, увеличивающих энергетическую емкость цикла Кребса (лимонтар) [6], в терапии заболеваний почек, связанных с хроническим действием малых доз солей тяжелых, обусловлена патогенетическим действием препаратов. Знание механизмов цитотоксического действия металлов открывает новые перспективы в поиске средств профилактики и терапии хронических заболеваний, связанных с действием ксенобиотиков. Так представляет интерес продемонстрированная в экспериментах способность блокаторов кальциевых каналов (верапамила) [52], донаторов SH-групп (метионина, цистеина) [36], витаминов (аскорбиновой кислоты, тиамина) [17, 38] уменьшать цитотоксический эффект тяжелых металлов.

Таким образом, в силу функциональных и анатомических особенностей, почки являются органом-мишенью для действия ксенобиотиков, особенно тяжелых металлов. Цитотоксичность металлов обусловлена тремя взаимосвязанными механизмами: усилением перекисного окисления липидов как за счет снижения антиокислительной защиты клетки, так и за счет непосредственной прооксидантной активности некоторых металлов; угнетением митохондриального дыхания вследствие изменения мембранного потенциала митохондрий и нарушения активности ферментов дыхательной цепи и цикла Кребса; нарушением кальциевого гомеостаза клетки за счет изменения внутриклеточного потока кальция, замены кальция на специфических рецепторах с последующей активацией кальций-зависимых ферментов. Знание патогенетических механизмов цитотоксического действия тяжелых металлов обосновывает использование в профилактике и терапии заболеваний, связанных с хроническим действием ксенобиотиков, антиоксидантов, мембраностабилизаторов, препаратов, улучшающих функцию митохондрий, и блокаторов кальциевых каналов.

Литература

1. *Вельтищев Ю.Е.* Концепция риска болезни и безопасности здоровья ребенка. Росс.вест.перинат.и педиат., прилож. к журнал., лекц.2: 20.

2. *Вельтищев Ю.Е., Фокеева В.В.* Экология и здоровье детей. Химическая экопатология. Росс.вест.перинат. и педиат.,прилож.к журналу., лекц.9: 23–27.

3. *Длин В.В., Османов И.М., Юрьева Э.А.* Терапия нефропатий, развивающихся под влиянием неблагоприятных антропогенных экологических воздействий(соли тяжелых металлов) I конгресс пед.-нефрол. России, 17–19 сент.1996; С.-П.,тез.докл.,47–51.

4. *Лисицин Ю.П.* Слово о здоровье. М.,1986; 283.

5. *Османов И.М.* Клинико-патогенетические особенности и тактика лечения поражений почек у детей в экологически неблагополучных регионах Автореф. дисс.соиск.уч.зв.докт.мед.наук.,М., 1996; 25–26.

6. *Сумакова И.А.* Некоторые патогенетические аспекты экопатологии почек у детей Дисс.соиск.зв.канд.мед.наук,М., 1996; 133–137.

7. *Трухина О.Н.* Характеристика нефропатий у детей в экологически неблагоприятном регионе по тяжелым металлам и обоснование использования мембранотропных препаратов для лечения этих больных Дисс.соиск.зв.канд.мед.наук,М.,1995; 103–130.

8. *Aiyar J., Bercovits H.J., Floyd R.A.* et al. Reaction of chromium with glutatione or with hydrogen peroxide: identification of reactive intermediates and their role in chromium-induced DNA-damage Env.Health Perspect., 1991; vol.92; 53–62.

9. *Albano E., Bellomo G., Benedetti A.* Alterations of hepatocyte Ca^{2+}homeostasis by triethylated lead: are they correlated with cytotoxicity? Chem.Biolog.Interact., 1994; 90(1): 59–72.

10. *Alia And, Saradhi P.P.* Suppression in mitochondrial electron transport is the prime cause behind stress induced proline accumulation Biochem.Biophys.Res.Comm., 1993; 193(1): 54–58.

11. *Ambrosi l., Lomonte C., Soleo L.* et al. Nephropathy induced by heavy metals. Proceedings of the 4th Bari Seminar in Nephrology, Bari,Italy, apr.1990; 85–100

12. *Andreoli S.P.* Reactive oxygen molecules, oxydant injury and renal disease. Ped.Nephrol., 1991; 5: 733–742.

13. *Angle C.R., Thomas D.J., Swanson S.A.* Osteotoxicity of cadmium and lead in HOS TE 85 and ROS 17/28 cells: relation to metallothionein induction and mitochondrial binding. Biometalls, 1993; 6(3): 179–84.

14. *Chavez E., Briones R., Michel B.* Evidence for involvement of dith-

yol groups in mitochondrial calcium transport: studies with cadmium. Arch.Biochem.Biophys., 1985; 242: 493–497.

15. *Cifone M.G., Alesse E., Procopio A.* Effect of cadmium on lymphocyte activation. Biochem.Biophys.Acta,1989; 1011(1): 25–32.

16. *Coban T., Beduke Y., Iscan M.* In vitro effect of cadmium and nickel on glutation, lipid peroxidation and glutation-S-transferase in human kidneys. Toxicol. in vitro, 1996; 10: 241–245.

17. *Dhawan M., Kachru D.N., Tandon S.K.* Influence of thiamin and ascorbic acid supplementation on the antidotal efficacy of thiol chelators in experimental lead intoxication/ Arch.Toxicol., 1988; 62(4): 301–304.

18. *Fowler B.A.* Mechanisms of kidney cell injury from metals. Envir. Health Persp. 1992; 100: 56–63.

19. *Franchini I., Mutti A.* Tubulointerstitial nephropaties by industrial chemicals. Proceedings of the 4th Bari seminar in Nephrology, Bary, 1990; 119–127.

20. *Fukino H., Hirai M., Hsuesh Y.* Effect of the zinc pretreatment on mercury induced lipid peroxidation in the rat kidneys. Toxicol.Appl. Pharmacol., 1984; 73: 395–401.

21. *Gonick H.C.* Nephropathies of heavy metal intoxication. Testbook of nephrology., ed.Shaul, 1983; vol.I; 6: 184–6.194.

22. *Goyer A.* Environmentally related diseases of the urinary tract. Med.Clinics of Nord America; 1990; 74; 2: 377–389.

23. *Gstraunthaler G., Pfaller W., Kotanko P.* Glutation depletion and in vitro lipid peroxidation in mercury or maleate-induced acute renal failure. Biochem.Pharmacol., 1983; 32: 2969–72.

24. *Halliwell B., Caroll E.C.* Oxygen-derived species:the relation to human disease and environmental stress. Envir. Health. Perspect., 1994; 102; suppl.10: 5–12.

25. *Harman A.W., Maxwell M.J.* An evalution of the role of calcium in cell injury. Ann.Rev.Pharmacol.Toxicol.,1995; 35; 129–144.

26. *Inesi G.* Mechanism of calcium transport. A. Rev. Physiol.,1985; 47; 573–601.

27. *Inglis I.A., Henderson D.A., Emmerson B.T.* The pathology and pathogenesis of chronic lead nephropaty occurring in Queensland. J.Pathol.1978; 124; 65–73.

28. *Kesseler A., Brand M.D.* Localisation of the sites of action of cadmium on oxydative phosphorilation in potato tuber mitochondria using top-down elasticity analisis. Eur.J.Biochem., 1994; 225; 897–906.

29. *Lauwerys R., Bernard A.* Preclinical detection of nephrotoxicity: description of the test and appraisal of their health significance. Toxicol. Lett. 1989; 46; 13–29.

30. *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; 14(2–3); 267–72.

31. *Lockitch G.* Perspectives on lead toxicity. Clin.Biochem., 1993; vol.26; 371–381.

32. *Louwerys R.R., Bernard A.M., Roels H.A.* al. Cadmium: exposure markers as predictors of nephrotoxic effects. Clin.Chem.1994; 40(7 Pt2);1391–4.

33. *Lund B.O., Miller D.M.* Studies in Hg-induced H_2O_2 production and lipid peroxidation in vitro in rat kidney mitochondria. Biochem. Pharmacol., 1993; 45; 2017–24.

34. *Malis C.D., Bonventre J.* Susceptibility of mitochondrial membrans to calcium and reactive oxygen species: implication for ishemic and toxic tissue damage. Pros.Clin.Biol.Res., 1988; 282; 235–259.

35. *Martel J., Marion M., Denizenu F.* Effect of cadmium on membrane potential in isolated rat hepatocytes. Toxicol., 1990; 60; 161–172.

36. *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; 8; 4; 597.

37. *Minnema D.G., Michelson I.A., Cooper G.P.* Calcium efflux and neurotransmitter release from rat hippocampal synaptosomes exposed to lead. Toxicol.Appl.Pharmacol., 1988; 92; 351–357.

38. *Nagyova A., Galbavy S., Ginter E.* Histopatological evidance of vitamin C protection against Cd-nephrotocity in guinea pigs. Exp. Toxicol. Pathol., 1994; 46(1): 11–14.

39. *Orrenius S., McCoukey D.J., Bellomo G.* Role of Ca2+ in toxic cell killing. Trends Pharmacol.Sci., 1989; 10; 281–285.

40. *Passada R.* Effect of intraperitoneal cadmium administration on mitochondrial enzymes in rat tissue. Toxicol., 1983; 27; 81.

41. *Petering D.H., Fowler B.A.* Metabolism of cadmium, zinc and copper in the rat kidney: the role of metallothionein and other binding sites. Env.Health.Perspect., 1986; 65; 217–224.

42. *Pounds J.G., Long G.J., Rosen J.F.* Cellular and molecular toxicity of lead in bone. Environ.Health.Perspect., 1991; 91; 17–32.

43. *Rosenberg D.W., Kappas A.* Induction of heme oxygenase in the small intestinal epitelium: a response to oral cadmium exposure. Toxicol., 1991; 67(2); 199–210.

44. *Rossi E., Costin K.A.* Effect of occupational lead exposure on lymphocyt enzymes involved in hemo biosynthesis. Clin.Chem.,1990; 36: 1980–3.

45. *Sarkar S., Bhatnagar D., Poonam Y.* Cadmium-induced lipid peroxidation in rat livers slice: a possible involvement of hydroxyl radicals. Toxicol.in vitro, 1994; 8,6: 1239–1242.

46. *Schaich K.M.* Metals and lipid oxidation. Contemporary issues. Lipids, 1992; 27(3): 209–18.

47. *ShencherB.J., Rooney C., Vitale L.* Immunotoxic effects of mercuric compounds on human lymphocytes and monocytes: suppression of T-cell activation. Immunopharmacol. Immunotoxicol., 1992; 14(3): 539–553.

48. *Uribe A., Chavez E., Jiemenez M.* Characterization of Ca^{2+} transport in Euglena gracilis mitochondria. Biochemis. Biophys. Acta, 1994; 28; 1186(1–2): 107–116.

49. *Viarengo A., Nicotera P.* Possible role of Ca^{2+} in heavy metals cytotoxicity. Comp.Biochem.Physiol., 1991; 100C(1/2): 81–84.

50. *Zagger R.* Mitochondrial free radical production induced lipid peroxidation during myohemoglobinuria. Kidney Intern., 1996; 49: 741–51.

51. *Zaman K., Maccil R.S., Johnson J.S.* An insect for assessing mercury toxicity effect of mercury on antioxidant enzyme activities- housefly. Arch.Contam.Toxicol.,1994; 26: 114–118.

52. *Zhang Y., Marcillat O., Giulivi C.* The oxidative inactivation of mitochondrial electron transport chain components and ATPase. J.Biolog.Chemistry, 1990; 265; 27: 16330–36.