

ТОКСИКОЛОГИЯ/TOXICOLOGY

DOI: <https://doi.org/10.60797/BMED.2025.4.3>

ВЛИЯНИЕ АЦЕТАТА РТУТИ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ КРЫС

Научная статья

Малов А.М.^{1,*}, Шемаев М.Е.², Генералова К.Р.³, Горбунова Л.В.⁴

¹ORCID : 0000-0003-2192-3042;

²ORCID : 0000-0001-6062-0437;

^{1, 2, 3, 4} Научно-клинический центр токсикологии имени академика С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (malexmish[at]rambler.ru)

Аннотация

Введение. Одно из актуальных направлений исследований токсического действия персистентного приоритетного неорганического экотоксиканта ртути на организм – влияние этого токсиканта на репродуктивную сферу. Эти исследования приобретают важное теоретическое и практическое значение в условиях значительного ртутного загрязнения окружающей среды этим металлом и его соединениями в связи с его влиянием на состояние здоровья детей.

Цель исследования. Изучение влияния предгестационного алиментарного поступления ацетата ртути на репродуктивные процессы у крыс, в частности на поведенческие реакции крыс и крысят первого поколения.

Материал и методы. Объектом исследования явились белые беспородные крысы самки, которым перорально с питьевой водой в предгестационный период вводили ацетат ртути в суточной дозе 0,05LD₅₀, и рожденные ими крысята. Исследовали рождаемость и влияние токсиканта на поведенческие реакции в тесте «открытое поле» крыс и крысят. Содержание ртути в крови и тканях мозга определяли спектрометрически на отечественных анализаторах ртути.

Результаты. Интоксикация ацетатом ртути в два раза снижает рождаемость. Структура поведения опытных животных в целом характеризуется изменением общей двигательной активности, снижением ориентировочно-исследовательской деятельности и усилением эмоционального напряжения. Гестация влияет на распределение ртути в тканях мозга и крови животных, динамика изменения содержания ртути в крови беременных крыс резко отличается от таковой небеременных крыс.

Ключевые слова: ацетат ртути, гестация, кровь, мозг, поведение, репродукция.

INFLUENCE OF MERCURY ACETATE ON REPRODUCTIVE FUNCTION OF RATS

Research article

Malov A.M.^{1,*}, Shemaev M.Y.², Generalova K.R.³, Gorbunova L.V.⁴

¹ORCID : 0000-0003-2192-3042;

²ORCID : 0000-0001-6062-0437;

^{1, 2, 3, 4} Scientific and Clinical Center of Toxicology named after Academician S. N. Golikov of the Federal Medical and Biological Agency, Saint-Petersburg, Russian Federation

* Corresponding author (malexmish[at]rambler.ru)

Abstract

Introduction. One of the relevant areas of research into the toxic effect of persistent priority inorganic ecotoxicant mercury on the body is the influence of this toxicant on the reproductive area. These studies acquire important theoretical and practical significance in conditions of significant mercury pollution of the environment by this metal and its compounds, in view of its impact on children's health.

Study objective. To examine the effect of pregestational alimentary intake of mercury acetate on reproductive processes in rats, in particular on behavioural responses of rats and first generation rats.

Material and methods. The object of the study was white mongrel female rats, which were orally administered mercury acetate in a daily dose of 0.05LD₅₀ with drinking water during the pregestational period, and their born baby rats. Fertility and the effect of the toxicant on behavioural responses in the 'open field' test of rats and baby rats were studied. Mercury content in blood and brain tissue was determined spectrometrically on domestic mercury analysers.

Results. Intoxication with mercury acetate reduces fertility twofold. The behavioural structure of experimental animals is generally characterised by changes in general motor activity, decreased orientation and research activity and increased emotional tension. Gestation affects the distribution of mercury in brain tissue and blood of animals, the dynamics of changes in mercury content in the blood of pregnant rats sharply differs from that of non-pregnant rats.

Keywords: mercury acetate, gestation, blood, brain, behaviour, reproduction.

Введение

Ртуть является персистентным приоритетным неорганическим экотоксикантом. Этому металлу и его соединениям инкриминируют целый ряд специфических токсических эффектов – нейротропное действие, нефротоксический эффект, кардиотропное действие, в том числе токсическое действие на репродуктивные процессы. Работы,

опубликованные в последние годы, свидетельствуют о значительной научной и практической значимости исследований, связанных с действием низких доз ртути на репродуктивную сферу [1], [2], [3]. Интерес к подобному действию этого металла усиливается тем, что при отсутствии токсического действия ртути на материнский организм, у потомства наблюдаются ярко выраженные нарушения в различных сферах жизнедеятельности [4].

Последние годы все чаще также обсуждается относительно новое направление в исследовании репродуктивной сферы – эпигенетика, связанное в частности с действием токсичных металлов (ТМ) [5], [6]. Эпигенетическим изменениям, индуцируемым ртутью, некоторые исследователи инкриминируют проявление ряда нейродегенеративных заболеваний – болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, аутизма, синдрома дефицита внимания/гиперактивности и других аномалий [7], [8], [9]. Несмотря на то, что уже известны некоторые механизмы эпигенетической токсичности ртути, сложность предмета изучения и противоречивые данные стимулируют новые исследования в этой области [10], [11].

Редкие клинические данные об отравлениях ртутью не дают представления о глубине и многообразии эффектов подобного воздействия на репродукцию. В немалой мере пополнить подобного рода информацию могли бы экспериментальные исследования, например, по алиментарной затравке крыс самок соединениями ртути. В качестве одного из таких соединений представляется интересным ацетат ртути, обладающий свойствами, как неорганических, так и органических соединений. При хорошей растворимости и ионизации в водной среде, ацетат ртути обладает небольшой алифатической группой, что сближает это вещество с органическими соединениями этого металла наиболее частыми источниками отравлений.

Широкое использование ртути в различных сферах хозяйственной деятельности, рост загрязнения окружающей среды ртутью в результате естественных выбросов и техногенных инцидентов, и, как результат, усиление этого негативного экологического фактора на человеческий организм, делают обсуждаемую проблему актуальной [12], [13], [14], [15].

Целью исследования стало изучение влияния предгестационного алиментарного поступления ацетата ртути на репродуктивные процессы у крыс, в частности на поведенческие реакции крыс и крысят первого поколения.

Методы и принципы исследования

В экспериментах были задействованы половозрелые крысы самки (таблица 1), и рожденные ими крысята. Самки беспородных белых крыс в период половозрелости (с 25-го дня после рождения) и до зачатия с питьевой водой получали ацетат ртути. Расчеты по фактическому потреблению воды показали, что суточная доза по веществу составила 0,05LD₅₀, т.е. 2,04 мг/кг или 1,28 мг/кг по ртути. Это количество ртути соответствует, с учетом коэффициента переноса доз, рекомендациям ВОЗ по суточному потреблению ртути в виде морских морепродуктов [16].

Таблица 1 - Обозначение групп экспериментальных животных

DOI: <https://doi.org/10.60797/BMED.2025.4.3.1>

Физиологическое состояние крыс	Условия интоксикации	
	Ацетат ртути	Питьевая вода
Беременные	I группа*	III группа*
Небеременные	II группа*	IV группа*

Примечание: *n=10

К интактным самкам подсаживали самцов в соотношении 2:1 на протяжении 10 дней до момента наступления беременности. По наличию сперматозоидов в вагинальном мазке определяли гестацию. Такой подход позволил синхронизировать сроки забора материала и сравнивать данные для одного и того же периода развития крыс. С периодичностью 3–4 дня у крыс от зачатия до рождения потомства производили отбор крови, а постмортально ткани мозга для анализа на содержание ртути. Анализ тканей мозга крысят на содержание ртути и исследование их поведенческой активности производили на момент прекращения грудного вскармливания. Содержание ртути в биоматериале определяли методом непламенной спектрометрии на отечественных анализаторах ртути РА-915+ и Юлия-5 с использованием стандартного образца ГСО 9653-2010 [17].

Поведенческую активность животных исследовали в тесте «открытое поле». Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программ «Statistica 10.0» по t-критерию Стьюдента в случае нормального распределения признака и критерия Manna-Whitney при ненормальном распределении. Нормальность оценивалась по критерию Shapiro-Wilks. Для оценки статистически значимых изменений был взят уровень достоверности $p \leq 0,05$ ($M \pm m$). Сравнительную оценку влияния ацетата ртути на поведенческие реакции крыс и крысят в тесте «открытое поле» осуществляли на основе приемов непараметрической статистики [18].

Животных содержали и обращались с ними в соответствии с требованиями ГОСТ 3044-2014 от 01.08.2015 г. – «Принципы надлежащей лабораторной практики». Исследования соответствовали принципам гуманности, изложенным в Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях. Работа контролировалась комиссией по биоэтике ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России.

Результаты

Применение ацетата ртути отразилось на основных репродуктивных показателях – плодовитости крыс и выживаемости потомства. У контрольных крыс (группа III) в помете было в среднем 7 ± 2 крысят, а в группе I в два раза меньше – 3 ± 1 ; отличия достоверны, $p=0,006$. В контрольной группе (группа III) все крысята благополучно доживали до 30-го дня наблюдения, тогда как в опытной группе смертность за этот период составила 46,6%. У крысят экспериментальной группы (группа I) отмечали атаксию, тремор, парез задних конечностей, спастическое дыхание.

В свете высокой чувствительности развивающегося плода к разного рода токсикантам [19] и ртути в частности, можно предположить, что это выразится в явлениях репродуктивной токсичности в части нарушения поведенческих реакций новорожденных [8]. Показатели поведенческой активности взрослых крыс до беременности и крысят по результатам теста «открытое поле» представлены в таблице 2. Анализ этих данных выявил отрицательное воздействие ацетата ртути на поведение потомства, полученного от матерей, подвергавшихся интоксикации этим соединением ртути. Изменения характеризуются статистически значимым подавлением двигательной (показатель общей двигательной активности, пройденная дистанция и средняя скорость) и исследовательской активности (показатели количества стоек и их продолжительности).

Несмотря на то, что данные теста для контрольных животных материнской и детской групп по абсолютным величинам отличаются, структура поведения опытных животных в целом характеризуется изменением общей двигательной активности, снижением ориентировочно-исследовательской деятельности и усилением эмоционального напряжения.

Анализ данных таблицы 2 с помощью непараметрических критериев статистики свидетельствует ($p \leq 0,05$) об одинаковой направленности воздействия ацетата ртути на поведенческие реакции крыс и крысят [18]. Ацетат ртути вызывает схожие изменения в поведенческих реакциях крыс и крысят, правда, у крысят они в среднем более выражены, чем у их матерей. Эти обстоятельства дают основание думать, что в том и другом случае токсическому действию подвергнуты одни те же структуры и механизмы функционирования нервной системы крыс и крысят.

Таблица 2 - Структура поведения белых беспородных крыс по тесту «открытое поле», подвергшихся интоксикации ацетатом ртути и крысят

DOI: <https://doi.org/10.60797/BMED.2025.4.3.2>

Оцениваемые показатели	Экспериментальные группы			
	Крысы самки		Крысята	
	Контроль (группа IV)	Опыт (группа II)	Контроль	Опыт
1	2	3	4	5
Общая двигательная активность, число актов	$211,20 \pm 44,56$	$164,60 \pm 20,01$	$196,20 \pm 21,76$	$134,10 \pm 17,60^*$
Горизонтальная активность, число актов	$108,00 \pm 33,77$	$80,50 \pm 11,64$	$73,30 \pm 11,90$	$49,00 \pm 7,78$
Стереотипные движения, число актов	$103,20 \pm 12,36$	$83,80 \pm 9,69$	$122,90 \pm 10,48$	$85,10 \pm 11,10^*$
Латентный период (с)	$11,82 \pm 5,31$	$11,38 \pm 2,59$	$4,83 \pm 0,79$	$7,32 \pm 22,01$
Пройденная Дистанция (м)	$12,16 \pm 4,12$	$9,58 \pm 1,58$	$7,67 \pm 1,29$	$5,17 \pm 0,87$
Средняя скорость передвижения (см/мин)	$4,06 \pm 1,38$	$3,19 \pm 0,53$	$2,56 \pm 0,43$	$1,72 \pm 0,29$
Время замирания (с)	$246,30 \pm 12,99$	$245,02 \pm 9,34$	$272,04 \pm 4,65$	$277,49 \pm 4,09$
Время активное (с)	$53,85 \pm 12,59$	$55,36 \pm 9,29$	$35,28 \pm 7,80$	$22,99 \pm 4,03$
Количество стоек	$5,20 \pm 1,93$	$2,80 \pm 0,44$	$13,80 \pm 2,35$	$4,30 \pm 1,45^*$
Количество болюсов	$0,80 \pm 0,58$	$2,70 \pm 0,76$	$1,70 \pm 0,58$	$1,70 \pm 0,50$

Примечание: $M \pm m$; $n=10$; *отличие достоверно от контроля по t -критерию Стьюдента, при $p \leq 0,05$

Пониманию изменений в репродуктивной сфере животных под действием ртути помогают данные о содержании ртути в организме крыс и крысят. На рисунке 1 представлены данные по изменению содержания ртути в крови I и II групп крыс в течение беременности.

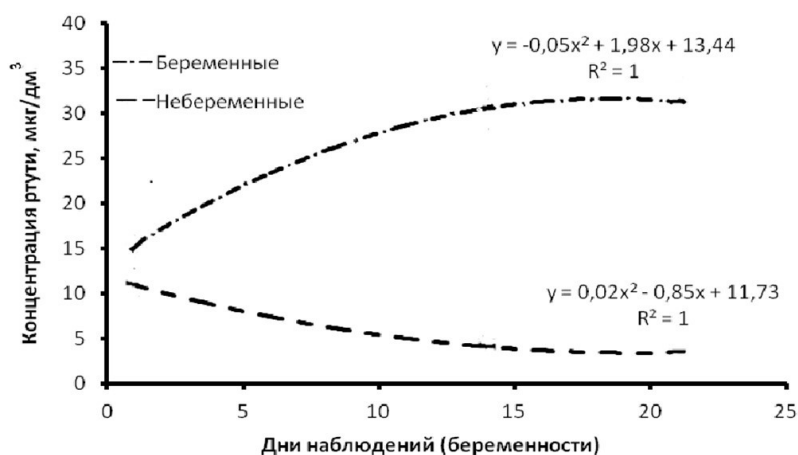


Рисунок 1 - Изменение содержания ртути в крови беременных и небеременных крыс
DOI: <https://doi.org/10.60797/BMED.2025.4.3.3>

Примечание: группы I и II

Динамика этих двух процессов принципиально отличаются. Содержание ртути в крови небеременных крыс постепенно снижается и к 20-му дню наблюдения достигает значений для контрольных животных, не получавших ацетат ртути с питьевой водой (III группа), тогда как этот показатель у беременных животных увеличивается. По мере развития гестационного процесса происходит усиление давления токсического фактора (ртути) на развивающийся плод.

Полученные экспериментальные данные перекликаются с данными обследования женщин в ходе беременности будущих матерей и новорожденных из Центрального района Санкт-Петербурга на содержание ртути в их крови [20]. В этой работе показано увеличение содержания ртути в крови в течение гестационного процесса и высказано предположение, что содержание ртути увеличивается в крови беременной в результате ее мобилизации из органов и тканей вместе с пластическим материалом, расходуемым на построение растущего плода. Там же установлена определенная связь между содержанием ртути в крови материнского организма и новорожденного. Можно высказать предположение, что эти явления характерны для других млекопитающих.

Пероральная затравка крыс ацетатом ртути сопровождалась накоплением ртути в головном мозге подопытных животных (влажный вес) от $9,00 \pm 1,10$ мкг/кг (группа I) и $10,10 \pm 1,20$ мкг/кг (группа II); в группе III – $2,70 \pm 0,20$ мкг/кг и – $7,60 \pm 1,26$ мкг/кг в группе IV ($p < 0,05$). У опытных беременных крыс в тканях мозга ртути меньше, чем у небеременных, что можно было бы объяснить перераспределением ртути в кровь и ткани плода.

В мозге крысят, родившихся от опытных крыс (группа I), содержание ртути составило $3,90 \pm 0,10$ мкг/кг, а у контрольных (группа III), т.е. не получавших ацетат ртути животных – $2,20 \pm 0,03$ мкг/кг ($p < 0,05$). Очевидно, что ртуть в ткани головного мозга крысят могла поступить из организма матери или в период внутриутробного развития, или при грудном вскармливании. В связи с этим может встать вопрос важного для педиатрии практического свойства – о возможности и последствиях грудного вскармливания новорожденных матерями, в крови которых обнаружено достаточно высокое содержание ртути. Впрочем, вопрос следовало бы ставить шире – последствия в развитии детей, родившихся от матерей, в анамнезе которых были контакты со ртутью.

Обсуждение

Полученные данные, приложенные к человеческой популяции, должны акцентировать внимание акушеров-гинекологов и педиатров на содержании ртути в крови молодых женщин как прогностического токсического для новорожденных фактора с ранних сроков беременности, а не только как токсического для организма матери фактора [21].

При анализе данных о содержании ртути в крови и тканях головного мозга контрольных животных – группы III и IV, необходимо объяснить ощутимую величину содержания токсиканта. Дело в том, что сухой корм для крыс (Рецепт № ПК-1200-2сх_324) содержащий рыбкоостную муку, как показала аналитическая проверка, содержит ртуть, что и нашло отражение на результатах соответствующих измерений.

Если попытаться, исходя из полученных данных, объяснить репродуктивную токсичность ртути, то, по-видимому, следует выделить два отличных друг от друга механизма. Первый – непосредственное токсическое действие ртути на

органы и ткани животного, в том числе на нервную систему, что выражается в изменении поведенческих реакций взрослых крыс самок. Подобное по последствиям действие обнаруживается также у крысят. Во втором случае, по-видимому, задействованы эпигенетические механизмы, что отразилось на резком снижении плодовитости и продолжительности жизни крысят. Более определенная дискриминация этих двух механизмов потребовала бы экспериментов, исключающих попадание ртути в организм крысят из организма матери в период вынашивания плода и грудного вскармливания.

Заключение

Выводы:

1. Ацетат ртути в условиях пероральной заправки в суточной дозе 0,05LD50 вызывает значительное снижение плодовитости крыс и продолжительности жизни крысят, а также – изменяет поведенческие реакции крыс и крысят.
2. Состояние беременности существенно изменяет содержание ртути в крови в период гестации, перед родами концентрация ртути в крови более чем в два раза выше, чем в начале беременности.

Благодарности

Авторы выражают благодарность рецензенту.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Acknowledgement

The authors express their gratitude to the reviewer.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Bjørklund G. Mercury exposure and its effects on fertility and pregnancy outcome. MINIREVIEW / G. Bjørklund, S. Chirumbolo, M. Dadar [et al.] // Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. — 2019. — Vol. 125. — № 4. — P. 317–327. — DOI: 10.1111/bcpt.
2. Solan D. Mercury exposure in pregnancy: a review / D. Solan, S.W. Lindow // Journal of Perinatal Medicine. — 2014. — Vol. 42. — № 6. — P. 725–729. DOI: 10.1515/jpm-2013-0349.
3. El-Helaly M. Paternal occupation exposure and the risk of congenital malformations – A case-control study / M. El-Helaly, K. Abdel-Elah, A. Haussein // International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health. — 2011. — Vol. 24. — № 2. — P. 218–227. — DOI: 10.2478/s13382-011-0023-1.
4. Горбачев А.Л. Аутизм. Медико-биологические маркеры / А.Л. Горбачев // Вестник Северо-Восточного государственного университета. — 2019. — № 32. — С. 6–12.
5. Софронов Г.А. Эпигенетическая токсикология: перспективы развития / Г.А. Софронов, Е.Л. Паткин // Токсикологический вестник. — 2018. — № 1(148). — С. 2–7.
6. Khan F. The relationship between mercury exposure and epigenetic alterations regarding human health, risk assessment and diagnostic strategies / F. Khan, S. Momtaz, M. Abdollahi // Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. — 2019. — Vol. 52. — P. 37–47. — DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.11.006.
7. Byun H.-M. Editorial: Environmental Genomics and Epigenomics: Response, Development and Disease / H.-M. Byun, T.M. Barrow, Q. Zhang // Frontiers in Genetics. — 2021. — Vol. 12. — Art. 694288. — DOI: 10.3389/fgene.2021.694288.
8. Капустина Е.А. Развитие потомства самцов и самок крыс, подвергавшихся воздействию сулемы / Е.А. Капустина // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2013. — № 1(89). — С. 102–105.
9. Sagiv S.K. Prenatal exposure to mercury and fish consumption during pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder-related behavior in children / S.K. Sagiv, S.W. Thurston, D.C. Bellinger [et al.] // Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine. — 2012. — Vol. 166. — № 12. — P. 1123–1131. — DOI: 10.1001/archpediatrics.2012.1286.
10. Ding E. Plasma microRNAs expression profile in female workers occupationally exposed to mercury / E. Ding, Q. Zhao, Y. Bai [et al.] // Journal of Thoracic Disease. — 2016. — Vol. 8. — № 5. — P. 833–841. — DOI: 10.21037/jtd.2016.03.36.
11. Ray P.D. Incorporating epigenetic data into the risk assessment process for the toxic metals arsenic, cadmium, chromium, lead, and mercury: strategies and challenges / P.D. Ray, A. Yosim, R.C. Fry // Frontiers in Genetics. — 2014. — Vol. 5. — Art. 201. — DOI: 10.3389/fgene.2014.00201.
12. Nyanza E.C. Maternal exposure to arsenic and mercury in small-scale gold mining areas of Northern Tanzania / E.C. Nyanza, F.P. Bernier, M. Manyama [et al.] // Environmental Research. — 2019. — Vol. 173. — P. 432–442. — DOI: 10.1016/j.envres.2019.03.031.
13. Рапута В.Ф. Анализ выносов ртути с промплощадки «Усольехимпрома» / В.Ф. Рапута, Р.А. Амикишиева, Т.В. Ярославцева // Интерэкспо ГЕО-Сибирь. — 2021. — Т. 4. — № 1. — С. 193–198. — DOI: 10.33764/2618-981X-2021-4-1-193-198.
14. Верзилина И.Н. Влияние антропогенных загрязнителей атмосферы на частоту врожденных аномалий развития среди новорожденных детей в Белгороде / И.Н. Верзилина, Н.М. Агарков, М.И. Чурносков // Экология человека. — 2007. — № 8. — С. 10–14.

15. Зубакина Е.А. Прямое определение содержания ртути в крови беременных женщин и влияние их уровня на возникновение потерь беременности ранних сроков / Е.А. Зубакина, Н.Б. Иваненко, Н.В. Столярова [и др.] // Токсикологический вестник. — 2019. — № 6 (159). — С. 56–61.
16. Арзамасцев Е.В. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ / Е.В. Арзамасцев, Т.А. Гуськова, И.В. Березовская [и др.] // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — Москва : Медицина, 2005. — С. 41–54.
17. Малов А.М. Пиролитический способ определения ртути в крови / А.М. Малов, Д.К. Щеголихин, М.Е. Шемаев [и др.] // Биомедицинский журнал Medline.ru. — 2020. — Т. 21. — С. 157–165.
18. Гублер Е.В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е.В. Гублер, А.А. Генкин. — Л. : Медицина, 1973. — 141 с.
19. Отеллин В.А. Повреждающее воздействие в критические периоды пренатального онтогенеза как фактор, модифицирующий структурное развитие и поведенческие реакции после рождения / В.А. Отеллин, Л.И. Хожай, Д.Э. Коржевский [и др.] // Вестник РАМН. — 2020. — № 12. — С. 32–35.
20. Малов А.М. Содержание ртути в крови женщин с различными сроками беременности г. Санкт-Петербурга / А.М. Малов, Л.С. Карпова, А.Н. Петров [и др.] // Токсикологический вестник. — 2001. — № 5. — С. 5–11.
21. Зграблев И.И. Особенности течения беременности и ее исходы у женщин, имеющих критические значения содержания ртути в крови / И.И. Зграблев, С.Н. Гайдуков // Журнал акушерства и женских болезней. — 2011. — Т. 60. — № 2. — С. 99–100.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Bjørklund G. Mercury exposure and its effects on fertility and pregnancy outcome. MINIREVIEW / G. Bjørklund, S. Chirumbolo, M. Dadar [et al.] // Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. — 2019. — Vol. 125. — № 4. — P. 317–327. — DOI: 10.1111/bcpt.
2. Solan D. Mercury exposure in pregnancy: a review / D. Solan, S.W. Lindow // Journal of Perinatal Medicine. — 2014. — Vol. 42. — № 6. — P. 725–729. DOI: 10.1515/jpm-2013-0349.
3. El-Helaly M. Paternal occupation exposure and the risk of congenital malformations – A case-control study / M. El-Helaly, K. Abdel-Elah, A. Haussein // International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health. — 2011. — Vol. 24. — № 2. — P. 218–227. — DOI: 10.2478/s13382-011-0023-1.
4. Gorbachev A.L. Autizm. Mediko-biologicheskie markery [Autism. Medical and biological markers] / A.L. Gorbachev // Vestnik Severo-Vostochnogo gosudarstvennogo universiteta [Bulletin of the North-Eastern State University]. — 2019. — № 32. — P. 6–12. [in Russian]
5. Sofronov G.A. Jepigeneticheskaja toksikologija: perspektivy razvitiya [Epigenetic toxicology: Development prospects] / G.A. Sofronov, E.L. Patkin // Toksikologicheskij vestnik [Toxicological Bulletin]. — 2018. — № 1(148). — P. 2–7. [in Russian]
6. Khan F. The relationship between mercury exposure and epigenetic alterations regarding human health, risk assessment and diagnostic strategies / F. Khan, S. Momtaz, M. Abdollahi // Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. — 2019. — Vol. 52. — P. 37–47. — DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.11.006.
7. Byun H.-M. Editorial: Environmental Genomics and Epigenomics: Response, Development and Disease / H.-M. Byun, T.M. Barrow, Q. Zhang // Frontiers in Genetics. — 2021. — Vol. 12. — Art. 694288. — DOI: 10.3389/fgene.2021.694288.
8. Kapustina E.A. Razvitie potomstva samcov i samok krys, podvergavshisja vozdejstviyu sulemy [Development of offspring in male and female rats exposed to mercury chloride] / E.A. Kapustina // B'ulleten' VSNC SO RAMN [Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences]. — 2013. — № 1(89). — P. 102–105. [in Russian]
9. Sagiv S.K. Prenatal exposure to mercury and fish consumption during pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder-related behavior in children / S.K. Sagiv, S.W. Thurston, D.C. Bellinger [et al.] // Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine. — 2012. — Vol. 166. — № 12. — P. 1123–1131. — DOI: 10.1001/archpediatrics.2012.1286.
10. Ding E. Plasma microRNAs expression profile in female workers occupationally exposed to mercury / E. Ding, Q. Zhao, Y. Bai [et al.] // Journal of Thoracic Disease. — 2016. — Vol. 8. — № 5. — P. 833–841. — DOI: 10.21037/jtd.2016.03.36.
11. Ray P.D. Incorporating epigenetic data into the risk assessment process for the toxic metals arsenic, cadmium, chromium, lead, and mercury: strategies and challenges / P.D. Ray, A. Yosim, R.C. Fry // Frontiers in Genetics. — 2014. — Vol. 5. — Art. 201. — DOI: 10.3389/fgene.2014.00201.
12. Nyanza E.C. Maternal exposure to arsenic and mercury in small-scale gold mining areas of Northern Tanzania / E.C. Nyanza, F.P. Bernier, M. Manyama [et al.] // Environmental Research. — 2019. — Vol. 173. — P. 432–442. — DOI: 10.1016/j.envres.2019.03.031.
13. Raputa V.F. Analiz vyosov rtuti s promploshhadki «Usol'ehimproma» [Analysis of mercury emissions from the industrial site of "Usolyekhimprom"] / V.F. Raputa, R.A. Amikishieva, T.V. Yaroslavtseva // Interjekspo GEO-Sibir' [Interexpo GEO-Siberia]. — 2021. — Vol. 4. — № 1. — P. 193–198. — DOI: 10.33764/2618-981X-2021-4-1-193-198. [in Russian]
14. Verezilina I.N. Vliyanie antropogennyh zagraznitelej atmosfery na chastotu vrozhdennyh anomalij razvitiya sredi novorozhdennyh detej v Belgorode [The influence of anthropogenic air pollutants on the frequency of congenital malformations among newborns in Belgorod] / I.N. Verezilina, N.M. Agarkov, M.I. Churnosov // Jekologija cheloveka [Human Ecology]. — 2007. — № 8. — P. 10–14. [in Russian]
15. Zubakina E.A. Prjamoe opredelenie soderzhanija rtuti v krvi beremennyh zhenshhin i vliyanie ih urovnja na vozniknovenie poter' beremennosti rannih srokov [Direct determination of mercury levels in the blood of pregnant women and

its effect on early pregnancy loss] / E.A. Zubakina, N.B. Ivanenko, N.V. Stolyarova [et al.] // Toksikologicheskij vestnik [Toxicological Bulletin]. — 2019. — № 6 (159). — P. 56–61. [in Russian]

16. Arzamastsev E.V. Metodicheskie ukazaniya po izucheniju obshhetoksicheskogo dejstviya farmakologicheskikh veshhestv [Methodological guidelines for studying the general toxic effects of pharmacological substances] / E.V. Arzamastsev, T.A. Guskova, I.V. Berezovskaya [et al.] // Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv [Guide to Experimental (Preclinical) Study of New Pharmacological Substances]. — Moscow : Meditsina, 2005. — P. 41–54. [in Russian]

17. Malov A.M. Piroliticheskij sposob opredeleniya rtuti v krovi [Pyrolytic method for determining mercury in blood] / A.M. Malov, D.K. Shchegolikhin, M.E. Shemaev [et al.] // Biomeditsinskij zhurnal Medline.ru [Biomedical Journal Medline.ru.] — 2020. — Vol. 21. — P. 157–165. [in Russian]

18. Gubler E.V. Primenenie neparametricheskikh kriteriev statistiki v mediko-biologicheskikh issledovaniyah [Application of nonparametric statistical criteria in biomedical research] / E.V. Gubler, A.A. Genkin. — Leningrad : Meditsina, 1973. — 141 p. [in Russian]

19. Otellin V.A. Povrezhdajushhee vozdejstvie v kriticheskie periody prenatal'nogo ontogeneza kak faktor, modificirujushhij strukturnoe razvitie i povedencheskie reakcii posle rozhdenija [Damaging effects during critical periods of prenatal ontogenesis as a factor modifying structural development and behavioral responses after birth] / V.A. Otellin, L.I. Khozhay, D.E. Korzhevsky [et al.] // Vestnik RAMN [Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences]. — 2020. — № 12. — P. 32–35. [in Russian]

20. Malov A.M. Soderzhanie rtuti v krovi zhenshhin s razlichnymi srokami beremennosti g. Sankt-Peterburga [Mercury levels in the blood of women at different stages of pregnancy in St. Petersburg] / A.M. Malov, L.S. Karpova, A.N. Petrov [et al.] // Toksikologicheskij vestnik [Toxicological Bulletin]. — 2001. — № 5. — P. 5–11. [in Russian]

21. Zgrablev I.I. Osobennosti techeniya beremennosti i ee ishody u zhenshhin, imejushhih kriticheskie znachenija sodержaniya rtuti v krovi [Features of pregnancy course and outcomes in women with critical blood mercury levels] / I.I. Zgrablev, S.N. Gaydukov // Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej [Journal of Obstetrics and Women's Diseases]. — 2011. — Vol. 60. — № 2. — P. 99–100. [in Russian]