

РОЛЬ ГЛУТАТИОНА В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У РЫБ (ОБЗОР)

© 2017 г. И. В. Суховская*, Е. В. Борвинская*, Л. П. Смирнов*, А. А. Кочнева**

*Институт биологии Карельского научного центра РАН, Россия, 185910 Петрозаводск, ул. Пушкинская, д. 11

**Петрозаводский государственный университет, Россия, 185910 Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33

e-mail: sukhovskaya@inbox.ru

Поступила в редакцию 24.06.2015 г.

В основе окислительного стресса лежит повреждение компонентов клеток активными формами кислорода (АФК), возникающими под действием различных химических поллютантов, таких как катионы тяжелых металлов, полиароматические углеводороды, хлорорганические и фосфорорганические пестициды, полихлорбифенилы, диоксины и другие ксенобиотики. Для предотвращения патологических последствий взаимодействия биологических молекул с высокореакционными АФК в клетках существует механизм их обезвреживания с помощью глутатиона, небелкового тиола – компонента клеточной защиты от токсического действия ксенобиотиков и катионов металлов. В последние десятилетия опубликовано большое количество работ по влиянию загрязнителей окружающей среды на изменение концентрации глутатиона в тканях водных организмов. В этом обзоре суммированы данные современных исследований по вариативности содержания глутатиона в тканях рыб под действием ксенобиотиков биогенного и техногенного происхождения.

Ключевые слова: глутатион, антиоксидантная система, рыбы, токсины, биогенное и техногенное загрязнение.

DOI: 10.7868/S0320965217010181

ВЛИЯНИЕ БИОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА СОДЕРЖАНИЕ ГЛУТАТИОНА В ТКАНЯХ РЫБ

Рыбы в процессе своей жизнедеятельности взаимодействуют со многими представителями богатейшего мира патогенных и непатогенных микроорганизмов, продукты жизнедеятельности которых вызывают нарушение гомеостаза, стимулируют окислительный стресс и активацию иммунной и антиоксидантной систем защиты, которые в свою очередь связаны между собой через взаимодействие глутатиона с АФК [9].

Один из методов профилактики бактериальных болезней в условиях интенсивного рыбоводства – добавление в воду пробиотиков, изменяющих состав микрофлоры в водоеме и подавляющих патогенные виды. Добавление взвеси бактерий *Bacillus subtilis* (L.) в воду в концентрации 1×10^8 кл./м³ приводило к снижению уровня глутатион S-трансферазы (GST) в сыворотке крови белого амура *Stenopharyngodon idella* (Valenciennes) в 1.7 раза и росту в печени в 2.6 раза [44]. Если бактерий дополнительно добавляли в корм, то ответная реакция была выражена сильнее. Результаты этих исследований показали, что антигены бактерий рода *Bacillus* стимулируют в организме рыб рост уровня АФК и соответственно ак-

тивируют систему антиоксидантной защиты, тем самым способствуя росту адаптивного потенциала рыб.

Цианобактерии (синезеленые водоросли) – одна из самых древних на Земле группа организмов. Их массовое развитие в водоемах (“цветение”) сопровождается накоплением в воде значительных концентраций цианотоксинов, главные из которых – микроцистины, представляющие собой пептиды циклической структуры, не подверженные протеолитической деградации [1]. Инъекция микроцистинов (острый эксперимент, ≤7 сут) приводила к снижению уровня восстановленного глутатиона (GSH) в гепатоцитах карпа *Cyprinus carpio* (L.) [6]. Изменение соотношения восстановленного глутатион/окисленный глутатион (GSH/GSSG) за счет уменьшения концентрации GSH отмечено в печени нильской тилляпии *Oreochromis niloticus* (L.) [8]. Содержание белых толстолобиков *Hypophthalmichthys molitrix* (Valenciennes) [29], пестрых толстолобиков *Aristichthys nobilis* (Richardson) [28] и ювенильных золотых рыбок *Carassius auratus* (L.) [32] в воде с цианотоксинами не вызывало заметных изменений в концентрации GSH в тканях. Реакция рыб на длительную хроническую интоксикацию путем добавления биомассы цианобактерий рода *Microcystis* в аквари-

умы имела некоторые видовые различия. Так, у карпа в течение 4 нед уровень GSH в гепатопанкреасе не изменялся, через 9 нед возрастал, у толстолобика в этих же условиях происходил сначала рост концентрации GSH, затем снижение [4]. Толстолобику, как облигатному планктофагу, свойственна пониженная чувствительность к интоксикации микроцистинами [29], что связано с повышенным уровнем GSH, препятствующим повреждению тканей высокими концентрациями АФК, образующимися под действием цианотоксинов.

Лососевые рыбы остаются наименее исследованными в этом отношении, поскольку основная масса видов обитает в акваториях, где цветение воды в большей степени связано не с цианобактериями, а с диатомовыми водорослями [3].

Таким образом, результаты приведенных выше работ показывают, что продукты метаболизма микроорганизмов стимулируют у рыб образование превышающих физиологические значения концентраций АФК, для нейтрализации которых клетки активно используют GSH.

ВЛИЯНИЕ НЕОРГАНИЧЕСКИХ ИОНОВ НА УРОВЕНЬ GSH В ТКАНЯХ РЫБ

Повышенное внимание исследователей привлекает накопление в водных экосистемах тяжелых металлов (ТМ), так как они длительно циркулируют в окружающей среде, затем аккумулируются в живых системах, стимулируя образование повышенных концентраций АФК в тканях [7]. Под действием ТМ у водных организмов, в том числе у рыб, индуцируется синтез GSH [2, 10].

В списке ТМ особое место занимает Cd. Для него характерно высокое сродство к тиоловым группам разных молекул. В результате взаимодействия с внутриклеточными белками происходит нарушение множества метаболических функций, при этом особенно страдают жабры, печень и почки рыб [10, 23]. Хроническая интоксикация ионами Cd сопровождалась увеличением концентрации GSH в печени кефали *Mugil cephalus* (L.) [35] и пагра *Pagrus major* (Temminck et Schlegel), которая у последнего в дальнейшем возвращалась к первоначальным значениям [26]. В печени анабаса *Anabas testudineus* (Bloch) при острой интоксикации происходило снижение уровня глутатиона [13], у радужной форели *Parasalmo mykiss* (Valbaum) хлорид Cd в дозе 1 мг на 1 кг массы не вызывал заметных изменений [43]. Дозозависимый характер изменений концентрации GSH обнаружен в гепатопанкреасе цветного карпа *Cyprinus carpio* var. *color* (Cantor) при воздействии в течение 7 сут растворенным в воде хлоридом кадмия в низких концентрациях (0.41–2.06 мг/л) [24]. В ходе суточного эксперимента по влиянию Cd

(0.5 мг/л в пересчете на металл) установлено, что в печени дорады *Sparus aurata* (L.) уровень глутатиона достигал максимального значения через 24 ч, что совпадало с ростом концентрации этого элемента в ткани [40]. У пятнистого змеоголова *Channa punctatus* (Bloch), помещенного в воду, которая содержала сублетальные концентрации хлорида Cd (6.7, 13.4 и 20.1 мг/л), на 48, 72 и 96 ч обнаружен существенный рост уровня глутатиона (в 1.6–1.7 раза относительно контроля), который распределился по тканям в следующем порядке: печень > жабры > почки [14]. Ответная реакция на минимальную дозировку токсиканта выявлена в печени уже через 24 ч, тогда как в других органах содержание GSH увеличивалось при более высоких дозах. Показаны статистически значимые различия по уровню глутатиона у развивающихся личинок Азиатского паралихта *Paralichthys olivaceus* (Temminck et Schlegel), содержащихся в воде с микропрограммовыми концентрациями Cd (6–48 мкг/л) по сравнению с контрольными особями [11]. Содержание ювенильных рыб при существенно более высокой по сравнению с предыдущим экспериментом концентрации Cd (2–8 мг/л) приводило через 28 сут к достоверному снижению уровня глутатиона в печени и жабрах [12, 42].

Водная среда обычно загрязнена не одним металлом, а смесью металлов, например часто встречается сочетание Cd и Zn. При изучении влияния этих элементов на нильскую тиляпию выявлено, что при более высоких концентрациях Zn (5 мг/л) и Cd (1 мг/л), а также их смеси существенный рост уровня GSH в печени и жабрах происходил на 7- и 28-е сутки эксперимента [18]. При более низких концентрациях токсикантов увеличение доли GSH происходило через 28 сут и только в группах, подвергнутых действию Cd (0.1 мг/л) или смеси Zn + Cd (0.5 + 0.1 мг/л). Через 7 сут после помещения тиляпий в воду, содержащую в зависимости от варианта эксперимента Zn (5 мг/л), Cd (1 мг/л), либо смесь Zn + Cd (5 + 1 мг/л), у рыб обнаружен статистически значимый рост уровня GSH в эритроцитах (в 1.6 раза по сравнению с контролем). Следует отметить, что в 14-суточном эксперименте достоверных различий между контрольными и опытными особями не найдено [19].

В последнее десятилетие наблюдается активное загрязнение водоемов окисью цинка в виде наночастиц (нано-ZnO). Показано, что в условиях 14-суточного эксперимента в жабрах, гепатопанкреасе и мозге карпа, помещенного в воду с нано-ZnO (0.5 мг/л), наблюдалось постепенное нарастание доли GSH. Если рыб выдерживали при более высоких концентрациях наночастиц (5 и 50 мг/л), то происходило снижение содержания GSH соответственно на 50 и 47% в жабрах и печени [21].

Установлено, что избыток ионов меди выступает как инициатор окислительного стресса в клетках, способствуя образованию большого количества одной из наиболее токсичных АФК — гидроксил-ионов (OH^-), через реакцию, аналогичную реакции Фентона [33]. На изолированных клетках печени миноги и крыс показано, что рыбы более чувствительны к воздействию таких прооксидантов, как реактив Фентона и сернокислая медь (CuSO_4) [38]. Загрязнение медью — потенциально серьезная проблема для рыб. Действие ионов Cu (0.1 мг/л) в течение 10 и 20 сут не изменяло уровня глутатиона в жабрах карпа относительно контрольных значений. Увеличение доли GSH наблюдалось при экспозиции рыб в течение того же периода в воде с ионами меди в концентрации 1.0 мг/л [20].

Свинец — это металл, который может накапливаться в тканях живых организмов, вызывая токсический эффект, приводящий к дисфункции на поведенческом, физиологическом и биохимическом уровнях [37]. Скармливание нильским тилепиям искусственного корма, содержащего 1 мг на 1 кг Pb в пересчете на сухую массу, приводило через 2 мес к снижению уровня GSH в почках на 12% относительно контрольных значений. Добавление в корм монтмориллонита (алюмосиликата с высокой абсорбционной способностью) снижало токсический эффект поглощенного Pb , так как уменьшение доли GSH относительно контроля не отмечено [15].

Ртуть проявляет токсические свойства даже в относительно небольших концентрациях. Кроме того, опасность этого металла и его соединений состоит в том, что они аккумулируются в тканях рыб [23]. При 30-суточном кормлении взрослых трахир *Hoplias malabaricus* (Bloch) живыми мальками амазонского брикона *Brycon amazonicus* (L.) с высоким содержанием Hg накопление металла в тканях осуществлялось в следующем порядке: жабры > печень > белая мускулатура > сердце. В экспериментальной группе рыб отмечен рост уровня восстановленного глутатиона в жабрах, печени и сердце (в 2.2, 1.3 и 1.4 раза соответственно) относительно контроля [34]. Необходимо отметить уменьшение значений соотношения GSH/GSSG в жабрах и печени, что указывает на нарушения в работе механизмов, поддерживающих окислительно-восстановительный потенциал клеток.

Марганец — активный окислитель и при попадании в организм выступает в роли генератора АФК [50]. Но поскольку проблема марганцевого загрязнения встала относительно недавно, то исследований влияния этого элемента на рыбу немного. В частности, проведено сравнительное изучение влияния разных концентраций Mn (4.2, 8.4 и 16.2 мг/л) на пятнистую рамдию *Rhamdia quelen* (L.), обитающую в условиях с разным на-

сыщением воды кислородом [17]. Обнаружено, что через 15 сут после начала эксперимента в условиях нормального обеспечения рыб кислородом (нормоксия) в мозге рамдии уровень глутатиона возрастал относительно контрольных значений при концентрации марганца 8.4 и 16.2 мг/мл, в почках — только при максимальной концентрации 16.2 мг/л. Интересно отметить, что при частичной гипоксии в мозгу рамдий отмечено нарастание доли глутатиона уже при концентрации 4.2 мг/л. По мнению авторов, полученные данные указывают на существование эффекта гормезиса, который способствует формированию более высокой степени защиты от различного рода стрессоров.

ДЕЙСТВИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ ТОКСИКАНТОВ НА СОДЕРЖАНИЕ GSH В ТКАНЯХ РЫБ

Полиароматические углеводороды (ПАУ) — наиболее широко распространенные органические поллютанты, вызывающие как острые токсические, так и мутагенные эффекты [48]. Из обширного списка ПАУ повышенное внимание уделяется антрацену, который производится в больших количествах как реагент для органического синтеза, а также бензпирену, обладающему мутагенными и канцерогенными свойствами. Обнаружено, что антрацен и бензпирен оказывают противоположное действие на уровень GSH в тканях молоди ханоса *Chanos chanos* (Forsskal) в условиях 96-часового острого эксперимента [36]. Если добавление в воду нарастающих концентраций первого (0.011–0.188 мг/л) сопровождалось увеличением доли глутатиона в исследованных тканях, то в аналогичных условиях с бензпиреном (0.002–0.031 мг/л) наблюдалось последовательное снижение уровня GSH, что, по-видимому, свидетельствует о более высокой по сравнению с антраценом чувствительности мальков к этому ПАУ.

Фенантрен, трициклический углеводород, как и два предыдущих, — широко распространенный ПАУ. Уровень глутатиона в гепатопанкреасе золотых рыбок, помещенных в воду с растворенным токсикантом (0.01–0.1 мг/л) на 96 ч, снижался по сравнению с контролем. Эти различия были достоверны при концентрации 0.1 мг/мл [46].

Пирен — полиароматический углеводород с четырьмя бензольными кольцами, используется как индикатор ПАУ загрязнения. При действии разных концентраций пирена (0.001–0.1 мг/л) на золотых рыбок в течение 10 сут в гепатопанкреасе на фоне снижения уровня глутатиона происходило уменьшение показателей соотношения GSH/GSSG, статистически значимое уже при концентрации токсиканта 0.001 мг/л, что свидетельствует об активной стимуляции пиреном окислительного стресса. При содержании рыб в воде с концентрацией пи-

рена 0.05 мг/л в течение 21 сут уровень глутатиона в гепатопанкреасе снижался на вторые сутки в 1.7 раза, затем вернулся к концу эксперимента к контрольным значениям [47].

Среди хлорированных производных ароматических соединений наиболее распространены хлорфенолы. В их ряду моно-, ди-, три- и пентахлорзамещенные производные – приоритетные поллютанты. Проведен ряд исследований по изучению ответной реакции антиоксидантной системы золотых рыбок на воздействие разными концентрациями хлорфенолов. Инъекция 2-хлорфенолом снижала уровень глутатиона в гепатопанкреасе золотой рыбки через 24 ч во всех вариантах эксперимента (50, 100, 200, 250, 500 мг/кг) [30]. Пребывание рыб в течение 40 сут в воде, содержащей в зависимости от варианта эксперимента 0.005–1.0 мг/л 2,4-дихлорфенола, приводило к статистически значимому (относительно контрольных значений) падению уровня глутатиона в гепатопанкреасе, максимальному при концентрации токсиканта 0.1 мг/л [49]. Острый опыт, поставленный на золотых рыбках, когда использовали 2,4,5-трихлорфенол в дозах 5, 25, 50, 75, 100 и 150 мг/кг, показал сходную с предыдущими исследованиями динамику изменений уровня глутатиона [27]. Аналогичный тренд изменчивости глутатиона выявлен и в работе [31] при хроническом действии хлорфенолов на золотых рыбок. В гепатопанкреасе рыб, помещенных на 21 сут в воду с пентахлорфенолом (0.5 мг/л), уровень глутатиона через 2 сут снизился в 2 раза, на 7-е сутки вернулся к начальным значениям, а к концу эксперимента снова снизился [31]. Показана корреляция этих показателей с изменением концентрации свободного гидроксила (OH^-), максимум которой отмечен именно на 7-е сутки.

Гексахлорбензол (ГХБ) – распространенный загрязнитель водной среды, отличается широким диапазоном токсических свойств, включающих гепатотоксичность, иммуносупрессию, нейротоксичность, а также вызывает тиреотоксикоз, повреждение репродуктивной функции и канцерогенез. Несмотря на то что во многих странах его производство запрещено еще в 70-е годы прошлого столетия, этот поллютант попадает в окружающую среду, как побочный продукт химических производств. У ювенильных особей карпа, на 20 сут помещенных в воду, содержащую ГХБ (2, 10, 50, 100 и 200 мкг/л), уровень глутатиона в гепатопанкреасе не менялся относительно контроля [39]. В свою очередь в мозге рыб уже через 5 сут после начала эксперимента обнаружена статистически значимая депрессия содержания глутатиона, которая зависела от концентрации токсиканта. Полученные результаты показали, что ГХБ в реальных концентрациях, обнаруживаемых в естественных условиях, может стимулировать развитие окислительного стресса у карпа.

При этом по сравнению с гепатопанкреасом мозг рыб более чувствителен к оксидативному повреждению и представляется наиболее важной мишенью токсического действия ГХБ.

Интенсивное ведение сельского хозяйства подразумевает широкое применение разнообразных гербицидов (например, алахлор и симазин) и инсектицидов, которые затем накапливаются в окружающей среде, поскольку скорость поступления часто превышает скорость биодеградации. При этом конечной точкой их сосредоточения чаще всего становится водная среда. Хотя обитающие в ней живые организмы не служат мишенями для применяемых соединений, они, тем не менее, подвергаются интоксикации [51]. Содержание в течение 60 сут золотой рыбки в воде с алахлором (хлорацетамид) приводило к статистически значимому росту уровня GSH в гепатопанкреасе карпа при концентрации токсиканта 1 мкг/л по сравнению с контролем (в США допустимое содержание алахлора в питьевой воде 2 мкг/л) [45]. Во всех исследованных органах (мозг, жабры, мышцы, гепатопанкреас и кишечник) особей этого вида, которых помещали на 60 сут в воду с симазинном, наблюдался параллельный рост относительной концентрации АФК и уровня глутатиона, превышавший контрольные значения во всем диапазоне использованных доз пестицида (0.06, 2.0 и 4.0 мкг/л) [41].

В сельском хозяйстве широко используются синтетические инсектициды пиретроидного ряда, такие как циперметрин и дельтаметрин. Если у теплокровных организмов пиретроиды быстро метаболизируются и удаляются из организма, то для рыб эти соединения могут быть высокотоксичными из-за низкой активности ферментных систем, участвующих в деградации пиретроидов, в особенности при низких температурах [22]. Выдерживание карасей в воде, содержащей 2 мкг/л дельтаметрина (наиболее опасного для рыб), приводило к росту уровня глутатиона в гепатопанкреасе в 1.5 раза на вторые сутки, тогда как через 2 нед данный показатель вернулся к контрольным значениям [16]. Совместное воздействие двух факторов – токсиканта (7.5 мкг/л) и термошока, стимулировало в печени пятнистого змееголова рост уровня глутатиона, превышавший не только контрольные значения, но и показатели, выявленные при действии каждого из факторов в отдельности [25].

ВЫВОДЫ

Результаты проведенных исследований по влиянию разного рода ксенобиотиков на рыб (в основном пресноводных, культивируемых в искусственных условиях) свидетельствуют о том, что все использованные в экспериментах токсиканты вызывают окислительный стресс у рыб, сопровожда-

ющийся образованием в клетках АФК в концентрациях, превышающих физиологический уровень. Для предотвращения патологического действия этих высокореакционных молекул используется система антиоксидантной защиты, важнейший компонент которой — глутатион. Данные литературных источников показывают, что под действием ксенобиотиков биогенного и абиогенного происхождения изменяется содержание GSH в клетках, при этом диапазон варибельности отражает адаптивные возможности клетки. Анализ литературы позволяет сделать вывод, который совпадает с мнением [5], что при мониторинге различных ситуаций в водоемах концентрация глутатиона в тканях может быть использована как один из маркеров в комплексной системе биохимических индикаторов уровня окислительного стресса, возникающего у пресноводных рыб под действием того или иного токсиканта.

Работа выполнена в рамках бюджетной темы № 51.3 “Биохимические и молекулярно-генетические механизмы развития приспособительных реакций у гидробионтов: экологические аспекты” (№ 0221-2014-0003) и при поддержке Программы Президиума РАН № 21 “Биоразнообразие природных систем. Биологические ресурсы России: оценка состояния и фундаментальные основы мониторинга”, проект № 0221-2015-0003 “Динамика изменений ихтиофауны пресноводных экосистем Европейского Севера России при климатическом и антропогенном воздействии”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бельх О.И., Гладких А.С., Сороковикова Е.Г. и др. Микроцистин-продуцирующие цианобактерии в водоемах России, Беларуси и Украины // Химия в интересах устойчивого развития. 2013. № 21. С. 363–378.
2. Суховская И.В., Борвинская Е.В., Смирнов Л.П. Варибельность состава пептидов с молекулярной массой ниже 10 кДа в тканях рыб // Биота северных озер в условиях антропогенного воздействия. Петрозаводск: Карельск. науч. центр РАН, 2012. С. 128–131.
3. Чекрыжева Т.А., Комулайнен С.Ф. Альгофлора озер и рек республики Карелия (Россия) // Альгология. 2010. № 3. С. 319–334.
4. Adamovský O., Kopp R., Hilscherová K. et al. Microcystin kinetics (bioaccumulation, elimination) and biochemical responses in common carp and silver carp exposed to toxic cyanobacterial blooms // Environ. Toxicol. Chem. 2007. V. 26. № 12. P. 2687–2693.
5. Al-Chais S.M. Acetylcholinesterase, glutathione and hepatosomatic index as potential biomarkers of sewage pollution and depuration in fish // Mar. pollut. Bull. 2013. V. 74. P. 183–186.
6. Amando L.L., Garcia M.L., Ramos P.B. et al. Influence of a toxic *Microcystis aeruginosa* strain on glutathione synthesis and glutathione-S-transferase activity in common carp *Cyprinus carpio* (Teleostei: Cyprinidae) // Arch. Environ. Contam. Toxicol. 2011. V. 60. P. 319–326.
7. Aramphongphan A., Laovithayanggoon S., Himakoun L. Snake-fish cell line, SSN-1 (*Ophiocephalus striatus*) as a model for cadmium genotoxicity testing // Toxicol. J. Vitro. 2009. V. 23. P. 963–968.
8. Atencio L., Moreno I., Jos A. et al. Effects of dietary selenium on the oxidative stress and pathological changes in tilapia (*Oreochromis niloticus*) exposed to a microcystin-producing cyanobacterial water bloom // Toxicon. 2009. V. 53. P. 269–282.
9. Ballatori N., Krance S.M., Notenboom S. et al. Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases // J. Biol. Chem. 2009. V. 390. № 3. P. 191–214.
10. Belcastro M., Marino T., Russo N., Toscano M. The role of glutathione in cadmium ion detoxification: Coordination modes and binding properties – A density functional study // J. Inorg. Biochem. 2009. V. 103. P. 50–57.
11. Cao L., Huang W., Liu J. et al. Accumulation and oxidative stress biomarkers in Japanese flounder larvae and juveniles under chronic cadmium exposure // Comp. Biochem. Physiol. 2010. V. 151C. P. 386–392.
12. Cao L., Huang W., Shan X. et al. Tissue-specific accumulation of cadmium and its effects on antioxidative responses in Japanese flounder juveniles // Environ. Toxicol. Pharmacol. 2012. V. 33. P. 16–25.
13. Chatterjee S., Bhattacharya S. Detoxification of industrial pollutants by the glutathione and glutathione-S-transferase system in the liver of *Anabas testudineus* (Bloch) // Toxicol. Lett. 1984. V. 22. P. 187–193.
14. Dabas A., Nagpure N.S., Kumar R. et al. Assessment of tissue-specific effect of cadmium on antioxidant defense system and lipid peroxidation in freshwater murrel, *Channa punctatus* // Fish Physiol. Biochem. 2012. V. 38. P. 469–482.
15. Dai W., Fu L., Liu H. et al. Effects of Montmorillonite on Pb Accumulation, Oxidative Stress, and DNA Damage in Tilapia (*Oreochromis niloticus*) Exposed to Dietary Pb // Biol. Trace Elem. Res. 2010. V. 136. P. 71–78.
16. Dinu D., Marinescu D., Munteanu M.C. et al. Modulatory effects of deltamethrin on antioxidant defense mechanisms and lipid peroxidation in *Carassius auratus gibelio* liver and intestine // Arch. Environ. Contam. Toxicol. 2010. V. 58. P. 757–764.
17. Dolci G.S., Dias V.T., Roversi K. et al. Moderate hypoxia is able to minimize the manganese-induced toxicity in tissues of silver catfish (*Rhamdia quelen*) // Ecotoxicol. Environ. Saf. 2013. V. 91. P. 103–109.
18. Firat Ö., Çogun H., Aslanyavrusu S., Kargin F. Antioxidant responses and metal accumulation in tissues of Nile tilapia *Oreochromis niloticus* under Zn, Cd and Zn + Cd exposures // J. Appl. Toxicol. 2009. V. 29. P. 296–301.
19. Firat Ö., Kargin F. Effects of Zinc and Cadmium on erythrocyte antioxidant systems of a freshwater fish *Oreochromis niloticus* // J. Biochem. Molecul. Toxicol. 2010. V. 24. № 4. P. 223–229.
20. Firat Ö., Kargin F. Response of *Cyprinus carpio* to copper exposure: alterations in reduced glutathione, cata-

- lase and proteins electrophoretic patterns // *Fish Physiol. Biochem.* 2010. V. 36. P. 1021–1028.
21. Hao L., Chen L. Oxidative stress responses in different organs of carp (*Cyprinus carpio*) with exposure to ZnO nanoparticles // *Ecotoxicol Environ Saf.* 2012. V. 80. P. 103–110.
 22. Haya K. Toxicity of pyrethroid insecticides to fish // *Environ. Toxicol. Chem.* 1989. V. 8. P. 381–391.
 23. Huang Z.-Y., Zhang Q., Chen J. et al. Bioaccumulation of metals and induction of metallothioneins in selected tissues of common carp (*Cyprinus carpio* L.) co-exposed to cadmium, mercury and lead // *Appl. Organometal Chem.* 2007. V. 21. P. 101–107.
 24. Jia X., Zhang H., Liu X. Low levels of cadmium exposure induce DNA damage and oxidative stress in the liver of Oujiang coloured common carp *Cyprinus carpio* var. *color* // *Fish Physiol. Biochem.* 2011. V. 37. P. 97–103.
 25. Kaur M., Atif F., Ansari R.A. et al. The interactive effect of elevated temperature on deltamethrin-induced biochemical stress responses in *Channa punctata* Bloch // *Chemico-Biological Interact.* 2011. V. 193. P. 216–224.
 26. Kuroshima R. Hepatic metallothionein and glutathione levels in red sea bream // *Comp. Biochem. Physiol.* 1995. V. 110C. P. 95–100.
 27. Li F., Ji L., Luo Y., Oh K. Hydroxyl radical generation and oxidative stress in *Carassius auratus* liver as affected 2,4,6-trichlorophenol // *Chemosphere.* 2007. V. 67. P. 13–19.
 28. Li L., Xie P., Guo L.G. Antioxidant response in liver of the phytoplanktivorous bighead carp (*Aristichthys nobiliss*) intraperitoneally-injected with extracted microcystins // *Fish Physiol. Biochem.* 2010. V. 36. P. 165–172.
 29. Li L., Xie P., Li S.X. et al. Sequential ultrastructural and biochemical changes induced in vivo by the hepatotoxic microcestins in liver of the phytoplanktivorous silver carp (*Hypophthalmichthys molitrix*) // *Comp. Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol.* 2007. V. 146. P. 357–367.
 30. Luo Y., Su Y., Lin R. et al. 2-Chlorophenol induced ROS generation in fish *Carassius auratus* based on the EPR method // *Chemosphere.* 2006. V. 65. P. 1064–1073.
 31. Luo Y., Wang X., Ji L., Su Y. EPR detection of hydroxyl radical generation and its interaction with antioxidant system in *Carassius auratus* exposed to pentachlorophenol // *J. Hazardous Mater.* 2009. V. 171. P. 1096–1102.
 32. Malbrouck C., Trausch G., Devos P., Kestemont P. Effect of microcystin-LR on protein phosphatase activity in fed and fasted juvenile goldfish *Carassius auratus* L. // *Toxicol.* 2004. V. 43. P. 295–301.
 33. Mates J.M. Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology // *Toxicology.* 2000. V. 153. P. 83–104.
 34. Monteiro D.A., Rantin F.T., Kalinin A.L. Dietary intake of inorganic mercury: bioaccumulation and oxidative stress parameters in the neotropical fish *Hoplias malabaricus* // *Ecotoxicology.* 2013. V. 22. №3. P. 446–456.
 35. Padmini E., Tharani J. Differential expression of HO-1 and CYP1A2 during up-regulation of ERK in stressed fish hepatocytes // *Environ Monit Ass.* 2015. V. 187(1). P. 4147. doi 10.1007/s10661-014-4147-1
 36. Palanikumar L., Kumaraguru A.K., Ramakritinan C.M., Anand M. Biochemical response of anthracene and benzo[a]pyrene in milkfish *Chanos chanos* // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2012. V. 75. P. 187–197.
 37. Patel M., Rogers J.T., Pane E.F., Wood C.M. Renal responses to acute lead waterborne exposure in the freshwater rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) // *Aquat. Toxicol.* 2006. V. 80. P. 362–731.
 38. Rau M.A., Whitaker J., Freedman J.H., Di Giulio R.T. Differential susceptibility of fish and rat liver cells to oxidative stress and cytotoxicity upon exposure to prooxidants // *Comp. Biochem. Physiol.* 2004. V. 137. № 4. P. 335–342.
 39. Song S.B., Xu Y., Zhou B.S. Effects of hexachlorobenzene on antioxidant status of liver and brain of common carp (*Cyprinus carpio*) // *Chemosphere.* 2006. V. 65. P. 699–706.
 40. Souid G., Souayed N., Yaktiti F., Maaroufi K. Effect of acute cadmium exposure on metal accumulation and oxidative stress biomarkers of *Sparus aurata* // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2013. V. 89. P. 1–7.
 41. Stara A., Machova J., Velisek J. Effect of chronic exposure to simazine on oxidative stress and antioxidant response in common carp (*Cyprinus carpio* L.) // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2012. V. 33. P. 334–343.
 42. Thomas P., Wofford H.W. Effect of cadmium and arochlor 1254 on lipid peroxidation, glutathione peroxidase activity, and selected antioxidants in atlantic croaker tissues // *Aquat. Toxicol.* 1993. V. 27. P. 159–178.
 43. Tort L., Kargacin B., Torres P. et al. The effect of cadmium exposure and stress on plasma cortisol, metallothionein levels and oxidative status in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) liver // *Comp. Biochem. Physiol.* 1996. V. 114C. P. 29–34.
 44. Weifen L., Xiaoping Z., Wenhui S. et al. Effects of Bacillus preparations on immunity and antioxidant activities in grass carp (*Ctenopharyngodon idellus*) // *Fish Physiol. Biochem.* 2012. V. 38(6). P. 1585–1592.
 45. Ying Y.Y., Jia J., Guo H.Y. et al. Pyrene-stimulated reactive oxygen species generation and oxidative damage in *Carassius auratus* // *J. Environ. Sci. Health. Part A.* 2014. V. 49. P. 162–170.
 46. Yin Y., Jia H., Sun Y. et al. Bioaccumulation and ROS generation in liver of *Carassius auratus*, exposed to phenanthrene // *Comp. Biochem. and Physiol. Part C.* 2007. V. 145. P. 288–293.
 47. Yi X., Ding H., Lu Y. et al. Effects of long-term alachlor exposure on hepatic antioxidant defense and detoxifying enzyme activities in crucian carp (*Carassius auratus*) // *Chemosphere.* 2007. V. 68. P. 1576–1581.
 48. Zhang J., Cai L.Z., Yuan D.X., Chen M. Distribution and sources of polynuclear aromatic hydrocarbons in Mangrove surficial sediments of Deep Bay, China // *Mar. Pollut. Bull.* 2004. V. 49. P. 479–486.
 49. Zhang J., Shen H., Wang X. et al. Effect of chronic exposure of 2,4-dichlorophenol on the antioxidant system in liver of freshwater fish *Carassius auratus* // *Chemosphere.* 2004. V. 55. P. 167–174.
 50. Zhang S., Zhou Z., Fu J. Effect of manganese chloride exposure on liver and brain mitochondria function in rats // *Environ. Res.* 2003. V. 93. P. 149–157.
 51. Zhang Y.H., Liu S.S., Liu H.L., Liu Z.Z. Evaluation of the combined toxicity of 15 pesticides by uniform design // *Pest. Manag. Sci.* 2010. V. 66. P. 879–887.

The Role of Glutathione in Functioning of the System of Antioxidant Protection in Fish (Review)

I. V. Sukhovskaya^a, E. V. Borvinskaya^a, L. P. Smirnov^a, A. A. Kochneva^b

*^aInstitute of Biology of Karelian Research Centre Russian Academy of Sciences,
185910 Petrozavodsk, ul. Pushkinskaya, 11, Russia*

^bPetrozavodsk State University, 185910 Petrozavodsk, ul. Lenina, 33, Russia

The result of the high level of an oxidative stress is the damage of cell components by the reactive oxygen specimens (ROS) originated from the effect of various chemical pollutants, such as heavy metal cations, polyaromatic hydrocarbons, organochlorine and phosphororganic pesticides, polychlorine biphenyls, dioxine and other xenobiotics. Cells have a high-reactive ROS detoxification mechanism that uses nonprotein thiol, named a glutathione. Glutathione is a very important component of cellular protection against toxic action of organic xenobiotics and metal cations. During the last decade a large number of works concerning the effect of environmental pollutants on the changes of glutathione concentrations in tissues of aquatic organisms has been published. In this review the data of up-to-date studies on glutathione variability in fish tissues under the effect of xenobiotics of the biogenic and industrial origin are summarized.

Keywords: glutathione, antioxidant system, fishes, toxins, biogenic and technogenic pollution