



ФАРМАКОЛОГИЯ, ТОКСИКОЛОГИЯ, ФАРМАЦИЯ

УДК: 612.354:616-092.9:57.044

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2023.3.94

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС У ЖИВОТНЫХ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЦИПЕРМЕТРИНА: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ВОЗМОЖНЫЕ РИСКИ

Герунов Т.В.¹ * – д-р. биол. н., заместитель директора по науке, доц. (ORCID: 0000-0002-5594-2666), Чигринский Е.А.² – к. биол. н., доц. кафедры биохимии, доцент (ORCID: 0000-0002-0844-4090), Герунова Л.К.¹ – д-р. вет. н., проф. кафедры диагностики, внутренних незаразных болезней, фармакологии, хирургии и акушерства, проф. (ORCID: 0000-0003-0835-9352).

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный аграрный университет им. П.А. Столыпина»; ² ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

*tv.gerunov@omgau.org

Финансирование: работа выполнена в рамках гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых (МД-2435.2022.5.).

Ключевые слова: биохимия печени, окислительный стресс, антиоксидантная система, циперметрин, иммуносупрессия.

Key words: liver biochemistry, oxidative stress, antioxidant system, cypermethrin, immunosuppression

Поступила: 30.04.2023

Принята к публикации: 11.09.2023

Опубликована онлайн: 29.09.2023



РЕФЕРАТ

Работа проведена с использованием крыс линии Вистар, которым ежедневно внутривенно вводили циперметрин в дозе 1/1000 ЛД₅₀ в течение 60 и 120 суток. При этом контрольные животные получали внутрь соответствующий объем физраствора. При выведении животных из опыта брали кровь для определения количества эритроцитов, концентрации гемоглобина, глюкозы, молочной и мочевой кислот, а также общего билирубина. При исследовании эритроцитов и печени определяли биохимические показатели, характеризующие углеводный и пуриновый обмен, процессы биотрансформации ксенобиотиков, про- и антиоксидантные процессы. Длительное низкодозовое воздействие циперметрина в течение 60 суток вызывает у животных гематотоксические эффекты, усиление процессов биотрансформации ксенобиотиков и незначительную компенсаторную перестройку метаболических процессов в печени. Воздействие 1/1000 ЛД₅₀ циперметрина в течение 120 суток кроме выше названных эффектов вызывает развитие ацидоза, усиливает прооксидантные процессы, подавляет функцию антиоксидантной системы и гексозомонофосфатного пути превращения глюкозы. Снижение активности антиоксидантной системы печени обусловлено дефицитом глутатиона вследствие активации систем биотрансформации ксенобиотиков и подавления активности глутатионредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, что в конечном итоге приводит к развитию окислительного стресса. Длительное воздействие

на организм животных низких доз циперметрина вызывает гемолиз эритроцитов, лактоацидоз, активацию прооксидантных систем и угнетение функции антиоксидантной системы. Дефицит углеводов и подавление активности гексозомонофосфатного пути превращения глюкозы свидетельствуют о снижении функциональной активности печени и повышении риска иммуносупрессии.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

В современном мире проблема обеспечения населения продуктами питания является важным экологическим, социальным и политическим фактором [1]. Одним из основных условий увеличения производства сельскохозяйственной продукции является широкое использование химических средств борьбы с вредителями, болезнями растений и сорняками, что значительно повышает урожайность сельскохозяйственных угодий [2]. Интенсивные технологии в животноводстве требуют большого количества инсектоакарицидов для обработки животноводческих помещений и борьбы с эктопаразитами животных, наносящими существенный экономический ущерб за счет снижения продуктивности и гибели сельскохозяйственных животных, а также затрат на их лечение [3]. Особое место среди инсектоакарицидов занимают синтетические пиретроиды, которые широко используются не только в растениеводстве и животноводстве [4], но и для обработки природных биотопов с целью предупреждения распространения природно-очаговых инфекций [5]. Это порождает целый ряд экологических и социальных проблем. Отмечая высокий экономический эффект от применения пиретроидов, нельзя забывать о повышении санитарно-гигиенической опасности, связанной с загрязнением их остатками сельскохозяйственной продукции, источников водоснабжения, лесных биотопов [6]. В связи с этим перед наукой и практикой стоит задача решения целого ряда фундаментальных и прикладных проблем, связанных с общей экологизацией защиты животных, в том числе оптимизацией применения инсектоакарицидов с учетом снижения их опасности для человека и окружающей среды [7].

Циперметрин – один из наиболее широко используемых синтетических пирет-

роидов. Высокая инсектицидная активность, продолжительное защитное действие при низких нормах расхода способствуют его активному продвижению на мировой рынок [8, 9]. Однако длительное сохранение циперметрина в объектах окружающей среды представляет потенциальную опасность для людей и животных: в супесчаной и суглинистой почве он сохраняется в течение 2-4 недель после применения, а в глинистой почве – до 10 недель [10], что повышает риск длительного низкодозового воздействия на нецелевые объекты. Некоторые авторы отмечают низкую селективность циперметрина и его нежелательные эффекты для человека и теплокровных животных [11, 12]. Вызываемый синтетическими пиретроидами окислительный стресс [13] можно рассматривать как типовой патологический процесс, являющийся элементом патогенеза дисфункции разных органов и систем, в том числе иммунной системы [14]. Это принципиально важно учитывать в промышленном животноводстве при профилактике инфекционных заболеваний.

Цель работы – установить механизмы развития окислительного стресса при длительном низкодозовом воздействии циперметрина на организм животных и обосновать возможные риски.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHOD

Для проведения эксперимента было сформировано 4 группы ($n=15$) из 60 крыс-самцов линии Вистар с массой тела 230-250 г. Крысы 1-й и 3-й групп были контрольными, им ежедневно вводили в желудок физиологический раствор. Животным 2-й и 4-й групп ежедневно вводили внутрь циперметрин в дозе 0,275 мг/кг, что составляет 1/1000 ЛД₅₀. Животных выводили из эксперимента в два этапа: крысы 1-й и 2-й групп – через 60 суток, 3-й и 4-й – через 120 суток после начала опы-

та. В ходе эксперимента использовали препаративную форму циперметрина под торговым названием «Шарпей» (производитель ЗАО Фирма «Август», Россия). Во время опытов и в процессе выведения животных из эксперимента соблюдали требования Директивы 2010/63/EU (от 22 сентября 2010 года) по охране животных, используемых в научных целях. Перед выведением животных из опыта прижизненно под наркозом брали кровь и печень. Кровь центрифугировали, из эритроцитарной массы готовили гемолизаты, а из печени – гомогенаты. В цельной крови определяли количество эритроцитов и концентрацию гемоглобина, в сыворотке крови – концентрацию глюкозы, молочной и мочевой кислот, а также содержание общего билирубина унифицированными методами исследования. В гемолизатах эритроцитов определяли содержание общего белка, малонового диальдегида (МДА), глутатиона и активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ). В гомогенатах печени определяли содержание общего белка, гликогена и мочевой кислоты общепринятыми методами, а также малонового диальдегида (МДА), глутатиона, активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), микросомальной оксигеназы, глутатион-S-трансферазы (GST), глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатионредуктазы (ГР). Результаты исследования обрабатывали с помощью программы «Statistica» (v. 10, StatSoft, USA). Группы сравнивали с использованием *t*-критерия Стьюдента. Результаты представлены как $M \pm SD$ – среднее арифметическое \pm стандартное отклонение. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Воздействие низких доз циперметрина в течение 60 суток вызывает у животных статистически значимое снижение количества эритроцитов и концентрации гемоглобина в крови (табл. 1). Причиной этого может быть усиление липопероксидации мембран эритроцитов, что подтверждается накоплением в них МДА и снижением

концентрации глутатиона (табл. 1). В указанный период отмечается тенденция к увеличению содержания общего билирубина в сыворотке крови и развитию гипогликемии (табл. 1). При этом происходит усиленный гликогенолиз. Концентрация гликогена в печени у крыс 2-й группы на 24,1% ниже контроля (табл. 2).

Ежедневное поступление циперметрина в организм животных в течение 60 суток вызывает повышение активности микросомальных оксигеназ и GST (табл. 2). Последний фермент способствует конъюгации глутатиона с циперметрином и его метаболитами, что ведет к повышению растворимости пестицида [15] и ускоряет его выведение из организма, препятствуя депонированию в различных тканях. Токсичность циперметрина снижается, но при этом отмечается дефицит глутатиона в печени (табл. 2). Снижение содержания глутатиона также связано с усилением свободнорадикальных процессов. Известно, что циперметрин, как и другие пиретроиды, провоцирует усиленную генерацию свободных радикалов [13]. Однако интенсивность прооксидантных процессов через 60 суток не выражена. Это подтверждается отсутствием высокого уровня МДА в печени и сопоставимой с контролем активностью антиоксидантных ферментов (ГПО и ГР) (табл. 2).

Воздействие циперметрина в течение 120 сут вызывает более выраженные изменения метаболизма. При этом сохраняются пониженные уровни эритроцитов и гемоглобина (табл. 1). Вследствие гемолиза эритроцитов отмечается увеличение концентрации общего билирубина в крови (табл. 1). Гемолизу эритроцитов способствует угнетение антиоксидантной системы, о чем свидетельствует дефицит глутатиона в эритроцитах (табл. 1). Усугубляется это снижением активности Г6ФДГ – ключевого фермента гексозомонофосфатного пути превращения глюкозы, что ведет к снижению продукции НАДФН+Н⁺, необходимого для восстановления глутатиона и других неферментативных антиоксидантов [16].

Таблица 1

Изменение показателей крови у крыс при длительном низкодозовом воздействии циперметрина, $M \pm SD$

Показатель	60 суток		120 суток	
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Цельная кровь				
Количество эритроцитов, $\times 10^{12}/л$	8,64 \pm 0,68	7,59 \pm 0,93 p=0,001	9,09 \pm 0,85	7,84 \pm 0,96 p=0,001
Гемоглобин, г/л	147,0 \pm 13,6	131,0 \pm 13,7 p=0,003	138,0 \pm 11,8	126,0 \pm 12,6 p=0,008
Сыворотка крови				
Глюкоза, мг/дл	119,0 \pm 14,1	108,0 \pm 17,3 p=0,058	126,0 \pm 23,4	101,0 \pm 14,6 p=0,002
Молочная кислота, мг/дл	60,7 \pm 13,2	64,2 \pm 10,5 p=0,423	59,6 \pm 8,47	73,1 \pm 9,46 p<0,001
Мочевая кислота, мг/дл	1,35 \pm 0,32	1,46 \pm 0,77 p=0,288	1,37 \pm 0,27	1,65 \pm 0,28 p=0,008
Общий билирубин, мг/дл	0,15 \pm 0,05	0,18 \pm 0,05 p=0,095	0,17 \pm 0,04	0,23 \pm 0,04 p=0,002
Эритроциты				
Малоновый диальдегид, нмоль/мг белка	3,28 \pm 1,32	5,53 \pm 1,85 p=0,002	3,04 \pm 1,35	5,68 \pm 1,41 p=0,001
Глутатион, нмоль/мг белка	9,40 \pm 1,34	6,35 \pm 1,11 p<0,001	9,72 \pm 2,00	5,29 \pm 1,28 p<0,001
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, Ед./мг белка	11,0 \pm 2,56	9,92 \pm 1,94 p=0,241	10,3 \pm 2,06	7,02 \pm 1,86 p=0,001

В сыворотке крови крыс 4-й группы отмечается статистически значимое снижение уровня глюкозы на фоне увеличения содержания молочной и мочевой кислот (табл. 1). Это указывает на развитие тканевой гипоксии в результате снижения поступления в ткани O_2 , что является прямым следствием снижения содержания в крови эритроцитов и гемоглобина. Гипоксия запускает анаэробный гликолиз и способствует интенсификации процессов катаболизма пуринов [17]. При этом содержание мочевой кислоты увеличивается не только в крови, но и ткани печени (табл. 2). Усиление катаболизма пуринов сопряжено с интенсивной выработкой активированных кислородных метаболитов (АКМ) в ксантиноксидазной реакции [16, 18]. АКМ повреждают мембранные структуры гепатоцитов и ведут к накоплению продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), нарушая тем самым мно-

гие функции печени. В печени крыс, получавших циперметрин в течение 120 суток, отмечается увеличение содержания МДА в сравнении с контролем (табл. 2).

Интенсификация прооксидантных систем печени ведет к снижению содержания в ней глутатиона (табл. 2). Свой вклад в развитие дефицита глутатиона вносят и ферменты, участвующие в биотрансформации циперметрина. По окончании эксперимента в печени крыс 4-й группы увеличена активность GST и микросомальных оксигеназ, активно расходующих как сам глутатион, так и НАДФН+ H^+ , необходимый для его восстановления. Снижение активности Г6ФДГ печени усугубляет метаболические нарушения и блокирует восстановление глутатиона в глутатионредуктазной реакции. Ярko выраженный дефицит глутатиона в печени крыс 4-й группы способствует окислению -SH групп фермен-

Таблица 2

Биохимические показатели печени у крыс при длительном низкодозовом воздействии циперметрина, $M \pm SD$

Показатель	60 суток		120 суток	
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Гликоген, мг/г ткани	46,9±9,71	35,6±6,83 p=0,003	45,5±8,91	30,5±6,04 p<0,001
Мочевая кислота, мкмоль/г ткани	20,1±5,23	24,1±5,41 p=0,094	23,1±6,11	32,8±6,13 p=0,001
Малоновый диальдегид, нмоль/мг белка	84,4±16,20	91,5±23,40 p=0,400	87,1±17,70	114±21,40 p=0,003
Глутатион, нмоль/мг белка	36,4±5,88	28,7±4,34 p=0,001	34,1±5,34	24,7±5,80 p=0,001
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, Ед./мг белка	32,4±7,86	27,5±5,25 p=0,086	31,7±9,13	18,9±4,37 p<0,001
Микросомальная оксигеназа, нмоль/мг/мин.	0,558±0,043	0,689±0,127 p=0,003	0,573±0,061	0,723±0,134 p=0,002
Глутатион-S-трансфераза, Ед./мг белка	532,0±167,0	867,0±121,0 p<0,001	572,0±128,0	901,0±157,0 p<0,001
Глутатионпероксидаза, Ед./мг белка	743,0±149,0	633,0±148,0 p=0,083	767,0±107,0	489,0±150,0 p<0,001
Глутатионредуктаза, Ед./мг белка	381,0±94,1	343,0±54,4 p=0,237	422,0±80,9	288,0±73,8 p<0,001

тов, перекисному окислению белков и конверсии ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу, что приводит к развитию окислительного стресса.

Интенсификация окислительного стресса в печени выступает предвестником нарушений разных функций органа, в том числе иммунонадзорной, поскольку печень участвует не только в метаболических процессах, но и может рассматриваться как орган иммунной системы [19]. Она содержит самый обширный пул фагоцитирующих клеток в организме [20], при этом участвует в продукции 80-90% циркулирующих в крови белков врожденного иммунитета, включая белки острой фазы, компоненты комплемента, бактерицидные белки, опсонины [21]; цитокины и хемокины; содержит большие и разнообразные популяции резидентных иммунных клеток, при этом гепатоциты выполняют антигепрезентирующую функцию [22]. Большое значение имеет иммунная толерантность печени, являющаяся обязательным условием для поддержания толе-

рантности к пищевым и бактериальным антигенам, поступающим из кишечника [19]. Данные обстоятельства позволяют утверждать, что повреждение печени следует рассматривать как предиктор иммунопатологии.

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Развитие окислительного стресса при длительном воздействии на организм животных низких доз циперметрина сопровождается гемолизом эритроцитов, лактоацидозом и усиленным катаболизмом пуриновых мононуклеотидов. Подавление активности гексомонофосфатного пути превращения глюкозы свидетельствует о снижении функциональной активности печени и повышает риск развития иммуносупрессии.

OXIDATIVE STRESS IN ANIMALS EXPOSED TO CYPERMETHRIN: MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND POSSIBLE RISKS

Gerunov T.V.^{1*} – Doctor of Biology, Deputy Director of Science, Associate Professor (ORCID: 0000-0002-5594-2666), **Chigrinsky**

E.A.² – Candidate of Biology, Associate Professor of the Department of Biochemistry, Associate Professor (ORCID: 0000-0002-0844-4090), **Gerunova L.K.**¹ – Doctor of Veterinary Sciences, Professor of the Department of Diagnostics, Internal non-infectious Diseases, Pharmacology, Surgery and Obstetrics, Professor (ORCID: 0000-0003-0835-9352).

¹ – Omsk State Agrarian University named after P.A. Stolypin; ² – Omsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia

*tv.gerunov@omgau.org

Funding: the work was carried out within the framework of the grant of the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists (MD-2435.2022.5.).

ABSTRACT

The purpose of the study is to establish the mechanisms of development of oxidative stress during long-term low-dose exposure to cypermethrin on the animal organism and to substantiate possible risks. The work was carried out using Wistar rats, which were intragastrically injected daily with cypermethrin at a dose of 1/1000 LD50 for 60 and 120 days. At the same time, control animals received an appropriate volume of saline solution inside. When removing animals from the experiment, blood was taken to determine the number of red blood cells, the concentration of hemoglobin, glucose, lactic and uric acids, and total bilirubin. In the study of erythrocytes and liver, biochemical parameters characterizing carbohydrate and purine metabolism, processes of xenobiotics biotransformation, pro- and antioxidant processes were determined. Long-term low-dose exposure to cypermethrin for 60 days causes hematotoxic effects in animals, enhancement of xenobiotic biotransformation processes, and slight compensatory restructuring of metabolic processes in the liver. Exposure to 1/1000 LD50 of cypermethrin for 120 days, in addition to the above effects, causes the development of acidosis, enhances pro-oxidant processes, and suppresses the function of the antioxidant defense system and the pentose cycle. The decrease in the activity of the liver antioxidant system is due to glutathione deficiency due to the activation of xenobiotic biotransformation systems and suppression of the activity of glutathione reductase and glucose-6-

phosphate dehydrogenase, which ultimately leads to the development of oxidative stress.

Long-term exposure of animals to low doses of cypermethrin causes hemolysis of erythrocytes, lactic acidosis, activation of prooxidant systems, and inhibition of the antioxidant defense system. Deficiency of carbohydrates and suppression of the activity of the pentose cycle indicate a decrease in the functional activity of the liver and an increased risk of immunosuppression.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Fróna, D. The Challenge of Feeding the World / D. Fróna, J. Szenderák, M. Harangi-Rákos // Sustainability. – 2019. – Vol. 11, No 20. – P. 5816.
2. Pathak, V. M. Current status of pesticide effects on environment, human health and it's eco-friendly management as bioremediation: A comprehensive review / V. M. Pathak, V. K. Verma, B. S. Rawat [et al.] // Front. Microbiol. – 2022. Vol. 13. – P. 962619. doi: 10.3389/fmicb.2022.962619.
3. Герунов Т. В. Проблема резистентности членистоногих к инсектицидным и акарицидным препаратам / Т. В. Герунов, В. И. Дорожкин, А. А. Тарасенко [и др.] // Российский журнал Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2021. – Т. 37, № 1. – С. 91-98. doi 10.36871/vet.san.hygiene.ecol.202101014.
4. Chrutek, A. Current Research on the Safety of Pyrethroids Used as Insecticides / A. Chrutek, I. Hołyńska-Iwan, I. Dziembowska [et al.] // Medicina (Kaunas). – 2018. – Vol. 54, No 4. P. – 61. doi: 10.3390/medicina54040061.
5. Ахметшина, М. Б. О противоклещевых обработках в природных биотопах / М. Б. Ахметшина, Н. И. Шашина, О. М. Германт // Пест-Менеджмент. – 2019. – Т. 112. № 4. – С. 8-11. doi: 10.25732/pm.2020.112.4.002.
6. Chauhan, R. Effect of fruit and vegetable processing on reduction of synthetic pyrethroid residues / R. Chauhan, B. Kumari, M. K. Rana // Rev. Environ. Contam. Toxicol. – 2014. – Vol. 229. – P. 89-110. doi: 10.1007/978-3-319-03777-6_5.
7. Tudi, M. Agriculture Development, Pesticide Application and Its Impact on the Environment / M. Tudi, H. Daniel Ruan, L. Wang [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public. Health. – 2021. – Vol. 18, No 3. – P. 1112. doi: 10.3390/ijerph18031112.

8. Singh, A. K. A current review of cypermethrin-induced neurotoxicity and nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration / A. K. Singh, M. N. Tiwari, O. Prakash, M. P. Singh // *Curr. Neuropharmacol.* – 2012. Vol. 10, No 1. – P. 64-71. doi: 10.2174/157015912799362779.
9. Matsuo, N. Discovery and development of pyrethroid insecticides / N. Matsuo // *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci.* – 2019. – Vol. 95, No 7. – P. 378-400. doi: 10.2183/pjab.95.027.
10. Циперметрин: действующие вещества сельскохозяйственных инсектицидов и акарицидов // *Пестициды.ru* [сайт]. – 2014. – Режим доступа: https://www.pesticidy.ru/active_substance/cypermethrin (дата обращения: 02.09.2023).
11. Saillenfait, A. M. Pyrethroids: exposure and health effects – an update / A. M. Saillenfait, D. Ndiaye, J. P. Sabaté // *Int. J. Hyg. Environ. Health.* – 2015. – Vol. 218, No 3. – P. 281-292. doi: 10.1016/j.ijheh.2015.01.002.
12. Salimov, Y. Toxic Effects of Pesticides on Human and Animals / Y. Salimov // *J. Vet. Med. Animal Sci.* – 2021. – Vol. 4, No 1. – P. 1070.
13. Nieradko-Iwanicka, B. How Deltamethrin Produces Oxidative Stress in Liver and Kidney / B. Nieradko-Iwanicka, A. Borzecki // *Pol. J. Environ. Stud.* – 2016. – Vol. 25, No 3. – P. 1367-1371. doi: 10.15244/pjoes/61818.
14. Nathan, C. Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species / C. Nathan, A. Cunningham-Bussell // *Nat. Rev. Immunol.* – 2013. – Vol. 13, No5. – P. 349-361. doi: 10.1038/nri3423.
15. Li, H. Effect of glutathione depletion on Nrf2/ARE activation by deltamethrin in PC12 Cells / H. Li, Wu S., J. Chen [et al.] // *Arh. Hig. Rada Toksikol.* – 2013. – Vol. 64, No 1. – P. 87-97. doi: 10.2478/10004-1254-64-2013-2251.
16. Zolin, P. P. Postresuscitation purine metabolism disorder and its correction by ribose / P. P. Zolin, V. D. Conway // *Pathophysiology.* – 1998. – Vol. 5, No S1. – P. 215.
17. Buhl, M. R. Purine metabolism in ischemic kidney tissue / M. R. Buhl // *Dan Med Bull.* – 1982. Vol. 29, No 1. – P. 1-26.
18. Farthing, D. Effects of salicylic acid on post-ischaemic ventricular function and purine efflux in isolated mouse hearts / D. Farthing, L. Gehr, H.T. Karnes [et al.] // *Biomarkers.* – 2007. – Vol. 12, No 6. – P. 623-634. doi: 10.1080/13547500701605786.
19. Gao, B. Basic liver immunology / B. Gao // *Cell Mol. Immunol.* – 2016. – Vol. 13, No3. 265-266. doi: 10.1038/cmi.2016.09.
20. Kubes, P. Immune Responses in the Liver / P. Kubes, C. Jenne // *Annu. Rev. Immunol.* – 2018. – Vol. 36. – P. 247-277. doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052415.
21. Zhou, Z. Hepatocytes: a key cell type for innate immunity / Z. Zhou, M. J. Xu, B. Gao // *Cell Mol. Immunol.* – 2016. – Vol. 13, No 3. – P. 301-315. doi: 10.1038/cmi.2015.97.
22. Robinson, M. W. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis / M. W. Robinson, C. Harmon, C. O'Farrelly // *Cell Mol. Immunol.* 2016. – Vol. 13, No 3. – P. 267-276. doi: 10.1038/cmi.2016.3.

REFERENCES

1. Fróna D, Szenderák J, Harangi-Rákos M. The Challenge of Feeding the World. Sustainability. 2019; 11(20):5816.
2. Pathak VM, Verma VK, Rawat BS, Kaur B, Babu N, Sharma A, Dewali S, Yadav M, Kumari R, Singh S, Mohapatra A, Pandey V, Rana N, Cunill JM. Current status of pesticide effects on environment, human health and it's eco-friendly management as bioremediation: A comprehensive review. *Front Microbiol.* 2022 Aug 17;13:962619. doi: 10.3389/fmicb.2022.962619.
3. Gerunov T.V., Dorozhkin V.I., Tarasenko A.A., Gerunova L.K., Chigrinski E.A., Shantyz A.KH. The problem of resistance of arthropods to insecticidal and acaricidal drugs [Российский журнал Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии]. 2021;37(1): 91-98. doi 10.36871/vet.san.hyg.ecol.202101014 [in Russ.].
4. Chrustek A, Hołyńska-Iwan I, Dziembowska I, Bogusiewicz J, Wróblewski M, Cwynar A, Olaszewska-Słonina D. Current Research on the Safety of Pyrethroids Used as Insecticides. *Medicina (Kaunas).* 2018 Aug 28;54(4):61. doi: 10.3390/medicina54040061.
5. Akhmetshina M.B., Shashina N.I., Germant O.M. About treatment against ticks in natural biotopes [Пест-Менеджмент]/ 2019;112(4):8-11. doi: 10.25732/pm.2020.112.4.002 [in Russ.].
6. Chauhan R, Kumari B, Rana MK. Effect of fruit and vegetable processing on reduction of synthetic pyrethroid residues. *Rev Environ Con-*

- tam Toxicol. 2014;229:89-110. doi: 10.1007/978-3-319-03777-6_5.
7. Tudi M, Daniel Ruan H, Wang L, Lyu J, Sadler R, Connell D, Chu C, Phung DT. Agriculture Development, Pesticide Application and Its Impact on the Environment. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jan 27;18(3):1112. doi: 10.3390/ijerph18031112.
8. Singh AK, Tiwari MN, Prakash O, Singh MP. A current review of cypermethrin-induced neurotoxicity and nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration. *Curr Neuropharmacol*. 2012 Mar;10(1):64-71. doi: 10.2174/157015912799362779.
9. Matsuo N. Discovery and development of pyrethroid insecticides. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2019;95(7):378-400. doi: 10.2183/pjab.95.027.
10. Cypermethrin: active ingredients of agricultural insecticides and acaricides // *Pesticides.ru* [website]. – 2014. – Access mode: https://www.pesticity.ru/active_substance/cypermethrin (date of access: 09/02/2023) [in Russ.].
11. Saillenfait AM, Ndiaye D, Sabaté JP. Pyrethroids: exposure and health effects – an update. *Int J Hyg Environ Health*. 2015;218(3):281-92. doi: 10.1016/j.ijheh.2015.01.002.
12. Salimov Y. Toxic Effects of Pesticides on Human and Animals. *J Vet Med Animal Sci*. 2021;4(1): 1070.
13. Nieradko-Iwanicka B, Borzecki A. How Deltamethrin Produces Oxidative Stress in Liver and Kidney. *Pol J Environ Stud*. 2016;25(3):1367-71. doi: 10.15244/pjoes/61818.
14. Nathan C, Cunningham-Bussel A. Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species. *Nat Rev Immunol*. 2013 May;13(5):349-61. doi: 10.1038/nri3423.
15. Li H, Wu S, Chen J, Wang B, Shi N. Effect of glutathione depletion on Nrf2/ARE activation by deltamethrin in PC12 Cells. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2013;64(1):87-97. doi: 10.2478/10004-1254-64-2013-2251.
16. Zolin PP, Conway VD. Postresuscitation purine metabolism disorder and its correction by ribose. *Pathophysiology*. 1998;5(S1):215.
17. Buhl MR. Purine metabolism in ischemic kidney tissue. *Dan Med Bull*. 1982;29(1):1-26.
18. Farthing D, Gehr L, Karnes HT, Sica D, Gehr T, Larus T, Farthing C, Xi L. Effects of salicylic acid on post-ischaemic ventricular function and purine efflux in isolated mouse hearts. *Biomarkers*. 2007;12(6):623-34. doi: 10.1080/13547500701605786.
19. Gao B. Basic liver immunology. *Cell Mol Immunol*. 2016 May;13(3):265-6. doi: 10.1038/cmi.2016.09.
20. Kubes P, Jenne C. Immune Responses in the Liver. *Annu Rev Immunol*. 2018 Apr 26;36:247-277. doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052415.
21. Zhou Z, Xu MJ, Gao B. Hepatocytes: a key cell type for innate immunity. *Cell Mol Immunol*. 2016 May;13(3):301-15. doi: 10.1038/cmi.2015.97.
22. Robinson MW, Harmon C, O'Farrelly C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cell Mol Immunol*. 2016 May;13(3):267-76. doi: 10.1038/cmi.2016.3.