

## 염화 제2수은이 흰쥐 간장에서의 지질 과산화와 Oxygen Free Radical 제거 효소 활성도에 미치는 영향

신인철\* · 고현철

한양대학교 의과대학 약리학교실

### Effects of Mercuric Chloride on the Lipid Peroxidation and Oxygen Free Radical scavenging Enzymes Activities in the Liver of Rats

In Chul SHIN\* and Hyun Chul KOH

Department of Pharmacology, College of Medicine, Hanyang University, Seoul 133-791, Korea

(Received October 17, 1994; accepted November 8, 1994)

**Abstract**—Wistar albino rats were injected subcutaneously with mercuric chloride (5 mg/kg) to define the early biochemical determinants that participate in the pathogenesis of mercuric chloride-induced hepatotoxicity, especially focusing on oxygen free radicals, we studied malondialdehyde(MDA) level and the activities of catalase and superoxide dismutase in the liver of rats at 24, 48 and 72 hr after the injection of mercuric chloride. MDA levels at 24, 48 and 72 hr after the injection of mercuric chloride increased as compared with that of control group. The activities of catalase and superoxide dismutase at 24, 48 and 72hr after the injection of mercuric chloride decreased as compared with that of control group. These results suggest that the depression of the activities of catalase and superoxide dismutase resulting from excessive oxygen free radicals is an important determinant in pathogenesis of mercuric chloride-induced hepatotoxicity.

**Keywords** □ mercuric chloride, hepatotoxicity, malondialdehyde, catalase, superoxide dismutase

수은은 중금속류 중에서도 가장 광범위하게 의약품으로서 활용되어온 물질이나 유해작용이 표출됨에 따라 의약품으로서의 수은계제는 독성이 적고 더 효율적인 물질로 대체되고 수은을 함유하는 제제가 임상적으로는 거의 사용되지않고 있으나, 산업폐기물로 배출되는 고농도의 중금속에 의한 환경오염, 중금속으로된 취사도구의 사용으로 인한 노출의 위험성 등은 오히려 증대되고 있어 환경오염으로 인한 수은중독은 심각한 정도에 이르고 있음(Klassen 등, 1986; Raffle 등, 1987)이 우리의 현실이다. 자연환경으로 방출된 중금속은 다시 먹이사슬속으로 유입됨으로 공업용 폐수와 함께 배출된 수은은 물속에 있는 미생물에 의해 매우 유독한 메틸수은(methyl mercury)으로 전환되어 이와같은 오염된 물속에서 서식하는 해산물 섭취로 인한 사망율이 40% 이상이 되는 치명적인 유기수은 중독증상인 Minamata 병을 집단적

으로 유발하였음은 주지의 사실이다(Raffle 등, 1987). 중금속에 노출되면 간장과 신장에서는 metallothionein이라는 단백질의 합성이 증가되며, 이 단백질은 중금속과 결합하여 중금속-단백질 복합체를 형성함으로써 중금속의 활성을 소멸하게 한다고 한다(Bremer와 Davis, 1975; Cheran과 Goyer, 1978; Zelazowski와 Piotrowski, 1980; Winge 등, 1975). Metallothionein은 해당 수용체가 포화될 때까지는 중금속 중독에 대하여 방어적으로 작용하나 포화된 후부터는 중금속의 체내축적을 일으키고 독성을 발현하게 된다(Raffle 등, 1987). 간장에 대한 수은의 독작용에 대하여 Olczyk 등(1990)은 간장에서 collagen과 elastin 함량이 증가된다고 하였고 Sellinger 등(1991)과 Ballatori 등(1988)은 포유류의 간세포에서 수은은 sulfhydryl group을 필요로 하는 sodium ion 의존성 alanin 섭취와  $Na^+/K^+$ -ATPase 활성도를 억압한다고 하였다.

한편 호기성 세포에서는 superoxide radical( $O_2^-$ ), hy-

\*To whom correspondence should be addressed.

droxyl radical(OH<sup>-</sup>) 및 hydrogen peroxide(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)가 발생될 수 있으며, 어떤 유해물질이나 약물 등에 폭로 되었을 때나 병적상태에서는 이들이 과다하게 생성되어 조직에 치명적인 손상을 입힐 수 있다(Goldberg와 Stern, 1977; Simon 등, 1981; Moody와 Hassan, 1982; Junqueira 등, 1986). Cadmium에 폭로된 동물실험에서는 superoxide radical과 hydrogen peroxide의 생성이 증가되고(Sajiki 등, 1983) 지질 과산화반응(lipid peroxidation)이 촉진되었다고 하였다(Klimczak 등, 1984; Jammal과 Smith, 1985; Hussain 등, 1987). 그러나 수은의 간독성에 대한 한 작용기전으로서의 oxygen free radical과의 관계를 설명한 보고는 없으므로 이에 수은이 원위 간장에서의 지질 과산화 정도와 oxygen free radical 제거효소인 catalase와 superoxide dismutase(SOD) 활성도에 미치는 영향을 관찰하여 수은의 간독성에 관한 한 작용기전으로서의 oxygen free radical의 작용을 규명하고자 본 실험을 시도하였다.

**실험방법**

흰쥐 7마리씩을 한군으로 하여 체중 180~220 gm의 Wistar계 흰쥐에게 HgCl<sub>2</sub>(2 mg/ml)를 체중 kg당 5 mg을 1회 피하로 주사한 군을 실험군으로, 동량의 생리식염수를 주사한 동물을 대조군으로 하였으며 주사 종료 후 24, 48 및 72시간에 동물을 단두도살, 개복하여 phosphate buffered saline(PBS)을 복부동맥을 통해 간장내로 관류시킨 후 간장을 떼어내어 간조직을 pellet pestle tube에 넣고 potassium phosphate buffer(pH 7.3)로 균질화(homogenization) 시킨 후 초음파 세포막 분쇄기(ultrasonic cell membrane disruptor, Sonics & Materials Co., Danbury, USA)로 세포막을 파괴 하여 thiobarbituric acid를 이용한 Shah 등(1983)의 방법으로 bovine serum albumin(BSA)을 표준으로 하여 534 nm에서 그 흡광도를 분광광도계(Gilford 260, Ohio, USA)로 측정하여 지질 과산화 정도를 malondialdehyde(MDA) 함량으로 측정하였고, KMnO<sub>4</sub> 적정을 이용한 Cohen 등(1970)의 방법으로 480 nm에서 그 흡광도를 분광광도계(Gilford 260, Ohio, USA)로 측정하여 catalase 활성도를 측정하였다. Catalase 활성도는 1차등급 반응상수인 k로 표현될 수 있으며 그식은 다음과 같다.

$$k = \log(S_0/S_t) \times 2.3/t$$

여기서 t는 반응시간(minutes)이고, S<sub>0</sub>는 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>의 초기 농도, S<sub>t</sub>는 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>의 t분때의 농도를 의미한다. 그리고 pyrogallol의 autoxidation 억압을 이용한 Marklund와 Marklund(1974)의 방법으로 bovine kidney SOD를 표준으로 하여 420 nm에서 그 흡광도를 분광광도계(Gilford 260, Ohio, USA)로 측정하여 superoxide dismutase 활성도를 측정하였다.

MDA 함량과 catalase와 SOD 활성도의 분석은 mg 단백질에 대한 함량과 활성도로 표현되며, 단백질은 Lowry 등(1951)의 방법으로 측정하였다.

Student's t-test를 이용하여 통계처리하였고, 각 데이터는 평균± 표준편차로 나타내었다.

**실험결과**

1. MDA 함량(nmol/mg protein)

HgCl<sub>2</sub> 투여 전의 대조치는 1.03±0.05이었으나, 투여 후 24, 48 및 72시간에서는 각각 1.12±0.02(대조치의 109%), 1.32±0.55(대조치의 128%), 2.23±0.36(대조치의 217%)로 공히 유의하게(24시간에서는 P<0.05, 48시간과 72시간에서는 P<0.01) 증가되었다(Table I, Fig. 1).

2. Catalase 활성도(k/mg protein)

HgCl<sub>2</sub> 투여 전의 대조치는 138.96±13.20이었으나, 투여 후 24, 48 및 72시간에서는 각각 42.57±25.08(대

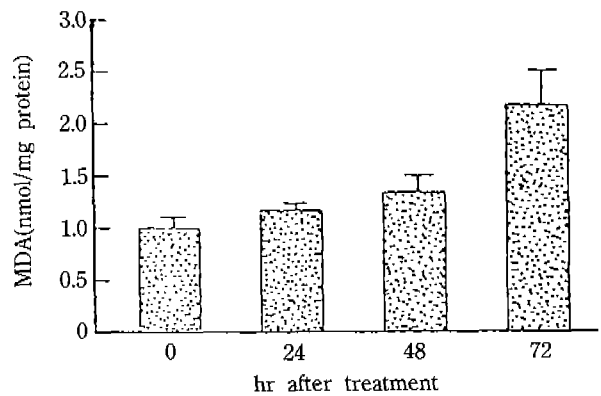


Fig. 1. Malondialdehyde (MDA) level in the liver of rats treated with mercuric chloride (5 mg/kg, S.C.).

Table I. Effects of the mercuric chloride (5 mg/kg, S.C.) on the malondialdehyde (MDA) level (nmol/mg protein), catalase activity (K/mg protein) and superoxide dismutase (SOD) activity (unit/mg protein) in the liver of rats.

hr after treatment	mercuric chloride-treated			
	0 hr	24 hr	48 hr	72 hr
MDA level	1.03± 0.05	1.12± 0.02*	1.32± 0.09**	2.23± 0.36**
Catalase activity	138.96± 13.20	42.57± 25.08**	78.37± 22.06**	75.80± 20.02**
SOD activity	22.10± 1.48	9.36± 4.42**	14.33± 3.90**	15.43± 0.92**

The data represent the means± S.D. \*P<0.05 (N=7) vs Control \*\*P<0.01 (N=7) vs Control

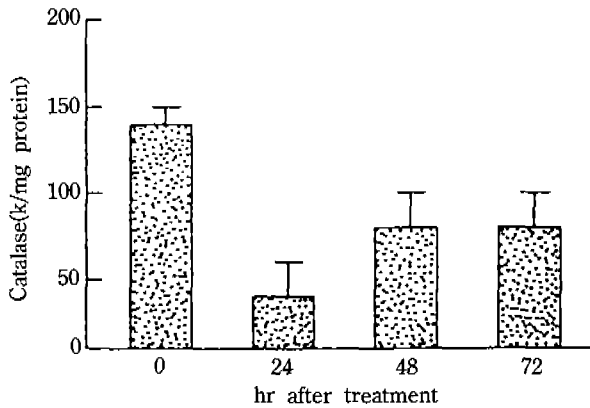


Fig. 2. Catalase activity in the liver of rats treated with mercuric chloride (5 mg/kg, S.C.).

조치의 31%),  $78.37 \pm 22.06$ (대조치의 56%),  $75.80 \pm 20.02$ (대조치의 55%)로 공히 유의하게( $P < 0.01$ ) 감소되었다(Table I, Fig. 2).

### 3. Superoxide dismutase 활성도(unit/mg protein)

HgCl<sub>2</sub> 투여 전의 대조치는  $22.10 \pm 1.48$ 이었으나, 투여 후 24, 48 및 72시간에서는 각각  $9.36 \pm 4.42$ (대조치의 42%),  $14.33 \pm 3.90$ (대조치의 65%),  $15.43 \pm 0.92$ (대조치의 70%)로 공히 유의하게( $P < 0.01$ ) 감소되었다(Table I, Fig. 3).

## 고 찰

수은은 이뇨제, 항균제, 소독약 및 피부연고제 등의 구성성분으로서 과거 수세기동안 사용되었으나 최근에는 더욱 특이적이며 독성이 낮은 약물로 대부분이 대체되어 수은함유제제는 임상에서는 거의 사용되지 않기 때문에 치료적 활용에서 야기되는 중독은 거의 없으나 환경오염에서 유발되는 수은중독은 건강을 위협하고 여러가지 산업재해등 사회적 문제로까지 대두되고 있다. 자연환경으로 방출된 수은은 물속에 있는 미생물에 의해 매우 유독한 메틸수은으로 전환되어 이로 오염된 물속에 사는 생선의 섭취로 인한 집단 수은중독도 보고된 바 있어 사망율이 40% 이상이 되는 치명적인 Minamata 병을 초래하였다(Raffle 등, 1987). 소위 Minamata 병은 1953년 경 일본의 Kumamoto 현 Minamata 시에서 발생되고 1964년 경에는 Nigata 현 Agano 천 하류지역에서 집단으로 발생한 Hunter-Russel 증후군을 야기시킨 유기수은에 의한 수질오염에 기인된 특이한 신경질환으로서 유기합성 화학공장에서 사용된 무기수은이 그 촉매반응 중에 유기화하여 공장폐수로서 하천으로 방출되어 해초, 수중 미생물, 소어류 및 어패류와 식물연쇄 중에 단계적으로 농축되어 어패류를 섭취한 주민들에 주로 야기되었다고 한다.

중금속에 노출되면 간장과 신장에서는 metallothionein이라는 단백질의 합성이 증가되며, 이 단백질은 중

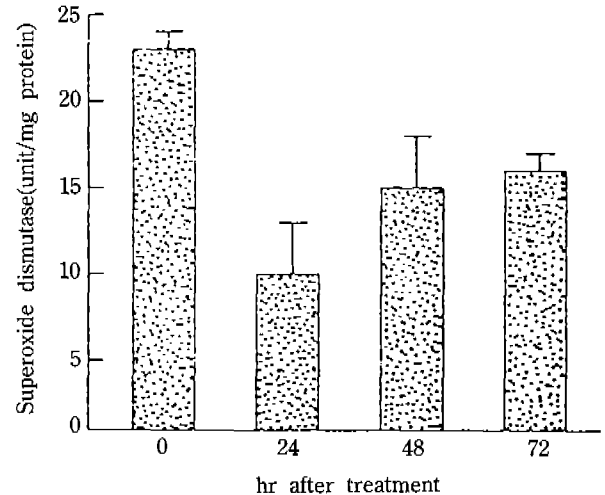


Fig. 3. Superoxide dismutase activity in the liver of rats treated with mercuric chloride (5 mg/kg, S.C.).

금속과 결합하여 중금속-단백질 복합체를 형성함으로써 중금속의 활성을 소멸하게 한다고 한다(Bremner와 Davies, 1975; Cherian과 Goyer, 1978; Zelazowski과 Piotrowski, 1980; Winge 등, 1975). Metallothionein은 해당 수용체가 포화될 때까지는 중금속 중독에 대하여 방어적으로 작용하나 포화된 후부터는 중금속의 체내축적을 일으키고 독성을 발현하게 된다(Raffle 등, 1987). Zelazowski 등(1980)은 수은염을 투여한 흰쥐의 신장에서 수은결합성 Cu-Zn 단백질의 이성질체를 분리하여 이는 분자량이 낮고 중금속이 고농도로 포화된 metallothionein과 동일한 성격을 지닌다고 하였으며 metallothionein은 중금속에 대하여 강한 친화력을 지닌 저분자 세포질 metalloproteins 군으로서 열에 대해 안정하며 세포내에 존재한다고 하였다.

간장에 대한 수은의 독작용에 대하여 Olczyk 등(1990)은 간장에서 collagen과 elastin 함량이 증가된다고 하였는데 이러한 증가는 혈청 aminotransferase와 alkaline phosphatase 활성도 증가 및 혈청 총단백질 함량 감소와 연관되어 있다고 하였고, 염증반응과 간 섬유증도 생긴다고 하였다. Sellinger 등(1991)과 Ballatori 등(1988)은 포유류의 간세포에서 수은은 sulfhydryl group을 필요로 하는 sodium ion 의존성 alanine 섭취와 Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase 활성도를 억압한다고 하였고, Tan 등(1991)은 간세포가 수은에 노출되면 UDP-glucuronosyltransferase 활성도가 증가된다고 하였고, Nieminen 등(1990)은 수은의 간세포에 대한 독작용은 oxidative phosphorylation의 억압으로 인한 ATP 고갈, bleb 형성 및 세포사(cell death)라고 하였고, Beattie 등(1990)은 수은과 cadmium에 의한 간세포 독성의 항진은 세포질에 있는 metallothionein-like protein의 감소와 연관되어 있다고 하였으며, Bano와 Hasan(1989)은 수은이 간장에서 총지질, 인산 및 cholesterol을 증가시키고 뇌, 간장 및 근육에서

지질 과산화를 현저히 증가시킨다고 하였다.

호기성 세포에서는 superoxide radical, hydroxyl radical 및 hydrogen peroxide와 같은 oxygen free radicals이 발생될 수 있으며 어떤 유해물질이나 약물 등에 폭로되었을 때나 병적 상태에서는 이들이 과다하게 생성되어 지질 과산화반응, 단백질 파괴, 염색체 이상 및 적혈구 파괴 등 조직에 치명적인 손상을 입힐 수 있으며(Goldberg와 Stern, 1977; Simon 등, 1981; Moody와 Hassan, 1982; Junqueira 등, 1986), 정상적으로 조직은 내인성 제거제(endogenous scavengers)를 함유하고 있어 oxygen free radicals 손상에 대해 방어적으로 작용한다(Chance 등, 1979; Wendel과 Feuerstein, 1981). 이러한 제거제로서는 superoxide radical 제거제로는 superoxide dismutase, hydroxyl radical 제거제로는 alpha-tocopherol(vitamin E), dimethylthiourea, dimethylsulphoxide, ascorbate, histidine 및 tryptophan 등, hydrogen peroxide 제거제로는 catalase와 glutathione peroxidase 등이 있고 어떤 유해물질이나 약물 등에 폭로되었을 때에는 oxygen free radical 제거제의 공급이 고갈된다(Paller 등, 1984; Wasil 등, 1987)고 하며, 이러한 oxygen free radicals는 sulfhydryl oxidation을 통하여 단백질 손상을 야기시킬 수 있다(Freeman과 Crapo, 1982; Band와 Ardaillou, 1986)고 한다. Gentamicin(Walker와 Shah, 1988)과 puromycin aminonucleoside(Thakur 등, 1988)에 의한 신독성에도 hydroxyl radical이 관여되며(Halliwell과 Grootveld, 1987), 특히 cadmium에 폭로된 동물실험에서는 superoxide anion과 hydrogen peroxide의 생성이 증가되고(Sajiki 등, 1983) 지질 과산화반응이 촉진된다고 하였다(Klimczak 등, 1984; Jamall과 Smith, 1985; Hussain 등, 1987). 이러한 oxidative stress는 DNA 손상과 그결과 생기는 치명적인 nicotinamide nucleotide 고갈을 초래케 하는데 그 주요기전은 금속이온 의존성 hydroxyl radical의 생성이므로 deferoxamine같은 착화제(chelating agents)의 투여는 금속이온 의존성 hydroxyl radical의 생성을 억압할 수 있다(Halliwell과 Grootveld, 1987; Rehan 등, 1984). Halliwell과 Gutteridge(1984)는 금속이온이 oxygen free radicals에 의해 자극된 지질 과산화반응에 필수적이며 지방 과산화물의 세포독성물질인 aldehydes로의 분해를 촉진시킨다고 하였다. Catalase는 다수의 과산화수소 생성효소들과 복합체를 형성하여 peroxisomes에 주로 분포하여(Chance 등, 1979) 과산화수소를 물과 산소로 분해함으로써 과산화수소 증가에 따른 조직손상을 방어하는 효과가 있다고 하였고(Frank와 Massaro, 1980), 방사선조사, 약물투여 및 환경의 변화 등 생체내에서의 oxygen free radicals 생성을 증가시키는 조건에서 catalase 활성도가 증가되며, 또한 catalase를 투여하면 oxygen free radicals의 과다생성으로 인한 조직손상을 방어할 수 있다고 하였다(Gutteridge 등, 1983; Yoshikawa 등, 1983).

본 실험에서는 수은의 투여로 간장에서의 malondialdehyde(MDA) 함량이 시간이 경과함에 따라 증가하였는데 이러한 MDA 함량의 증가는 지질 과산화반응을 통한 세포손상을 의미한다. Catalase 활성도는 수은투여 24시간 후에 가장 많이 감소되었다가 48시간 후에는 24시간치 보다는 증가되었으나 대조치 이하였으며, 72시간 후에는 24시간치 보다는 증가되고 48시간치와는 비슷한 대조치 이하였다. Superoxide dismutase(SOD) 활성도는 수은투여 24시간 후에 가장 많이 감소되었다가 48시간 후에는 24시간치 보다는 증가되었으나 대조치 이하였으며, 72시간 후에는 24시간치 보다는 증가되고 48시간치와는 비슷한 대조치 이하였던 바 이는 전체적으로는 수은 투여로 증가된 oxygen free radicals에 의해 지질 과산화가 촉진되고, 증가된 oxygen free radicals에 의해 체내 catalase와 superoxide dismutase(SOD)의 감소가 생겨 catalase와 superoxide dismutase(SOD) 활성도가 감소된 것으로 사료되며, 또한 oxygen free radicals의 증가가 수은에 의해 유발되는 간독성에서 중요한 원인임을 보여준 것이다. 그리고 malondialdehyde(MDA) 함량은 시간이 경과함에 따라 증가하였는데 이는 시간이 경과함에 따라 수은에 의한 지질 과산화의 증가를 의미하며, catalase와 superoxide dismutase(SOD) 활성도는 수은 투여 24시간에 최저치에 도달하였다가 점차 회복되는 경향을 보였는데 이는 체내에 존재하는 catalase와 superoxide dismutase(SOD)가 수은 투여로 감소되었다가 체내의 항상성에 의해 점차 회복되는 것으로 사료되나 이에 대한 더 깊은 연구가 필요하다고 생각된다.

### 참고문헌

- Ballatori, N., Shi, C. and Boyer, J.L. (1988). Altered plasma membrane ion permeability in mercury-induced cell injury: Studies in hepatocytes of elasmobranch Raja erinacea. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **95**, 279-291.
- Bano, Y. and Hasan, M. (1989). Mercury induced time-dependent alterations in lipid profiles and lipid peroxidation in different body organs of cat fish *Heteropneustes fossilis*. *J. Environ. Sci. Health.* **24**, 145-166.
- Baud, L. and Ardaillou, R. (1986). Reactive oxygen species; Production and role in the kidney. *Am. J. Physiol.* **251**, F765-F776.
- Beattie, J.H., Marion, M., Schmit, J.P. and Denizeau, F. (1990). The cytotoxic effects of cadmium chloride and mercuric chloride mixtures in rat primary hepatocyte cultures. *Toxicology.* **62**, 161-173.
- Bremney, I. and Davies, N. T. (1975). The induction of metallothionein in rat liver by zinc injection and restriction of food intake. *Biochem. J.* **149**, 733-738.
- Chance, B., Sies, H. and Boveris, A. (1979). Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol. Rev.* **59**, 527-605.
- Cherian, M. G. and Goyer, R. A. (1978). Metallothioneins and their role in the metabolism and toxicity of metals. *Life*

- Sciences*. **23**(1), 1-10.
- Cohen, G., Dembiec, D. and Marcus, J. (1970). Measurement of catalase activity in tissue extracts. *Analyt. Biochem.* **34**, 30-38.
- Frank, L. and Massaro, D. (1980). Oxygen toxicity. *Am. J. Med.* **69**, 117-126.
- Freeman, B. A. and Crapo, J. D. (1982). Free radicals and tissue injury. *Lab. Invest.* **47**, 412-426.
- Goldberg, B. and Stern, A. (1977). The role of the superoxide anion as a toxic species in the erythrocyte. *Arch. Biochem. Biophys.* **178**, 218-225.
- Gutteridge, J. M. C., Beard, A. P. C. and Quinlan, G. J. (1983). Superoxide-dependent lipid peroxidation. Problems with the use of catalase as a specific probe for Fenton-derived hydroxyl radicals. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **117**, 901-907.
- Halliwell, B. and Grootveld, M. (1987). The measurement of free radical reactions in humans. *Febs. Letters*. **213**, 9-14.
- Halliwell, B. and Gutteridge, J. M. C. (1984). Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage and antioxidant therapy. *Lancet*. **23**, 1396-1397.
- Hussain, T., Shukla, G. S. and Chandra, S. V. (1987). Effects of cadmium on superoxide dismutase and lipid peroxidation in liver and kidney of growing rats; *In vivo* and *in vitro* studies. *Pharmacol. Toxicol.* **60**, 355-358.
- Jamall, I. S. and Smith, J. C. (1985). Effects of cadmium and glutathione peroxidase, superoxide dismutase and lipid peroxidation in the rat heart; A possible mechanism of cadmium cardiotoxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **80**, 33-42.
- Junqueira, V. B. C., Simiz, K., Videla, L. A. and Barros, S. B., de M. (1986). Dose-dependent study of the effects of acute lindane administration on rat liver superoxide anion production, antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation. *Toxicology*. **41**, 193-204.
- Klaassen, C. D., Amdur, M. O. and Doull, J. (1986). *Casarett and Doull Toxicology; The Basic Science of Poisons*. 3rd ed. Macmillan Publishing Co. pp 605-609.
- Klimczak, J., Wisniewska-Knypl, J. M. and Kolakowski, J. (1984). Stimulation of lipid peroxidation and heme oxygenase activity with inhibition of cytochrome P-450 monooxygenase in the liver of rats repeatedly exposed to cadmium. *Toxicology*. **32**, 267-276.
- Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* **193**, 265-275.
- Marklund, S. and Marklund, G. (1974). Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *Eur. J. Biochem.* **47**, 469-474.
- Moody, C. S. and Hassan, H. M. (1982). Mutagenicity of oxygen free radicals. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **79**, 2855-2859.
- Nieminen, A. L., Gores, G. J., Dawson, T. L., Herman, B. and Lemasters, J. J. (1990). Toxic injury from mercuric chloride in rat hepatocytes. *J. Biol. Chem.* **265**, 2399-2408.
- Olczyk, K., Kucharz, E. J., Wieczorek, M., Szczebara, M. and Sonecki, P. (1990). Collagen and elastin the liver of rats intoxicated with mercuric chloride. *Arch. Hig. Rada. Toksikol.* **41**, 1-6.
- Pallor, M. S., Hoidal, J. R. and Ferris, T. F. (1984). Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. *J. Clin. Invest.* **74**, 1156-1164.
- Raffle, P. A. B., Lee, W. R., McCallum, R. I. and Murray, R. (1987). *Hunter's Diseases of Occupations*. 1st ed. Little, Brown. pp 250-256.
- Rehan, A., Johnson, K. J., Wiggins, R. C., Kunkel, R. G. and Ward, P. A. (1984). For the role of oxygen radicals in acute nephrotoxic nephritis. *Lab. Invest.* **51**, 396-403.
- Sajiki, J., Hirai, A. and Tamura, Y. (1983). The role of radical oxygen in the mechanism of incidence of injury in rat testis administered CdCl<sub>2</sub>. *Jap. J. Infl.* **3**, 217-221.
- Sellinger, M., Ballatori, N. and Boyer, J. L. (1991). Mechanism of mercurial inhibition of sodium-coupled alanine uptake in liver plasma membrane vesicles from *Raja erinacea*. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **107**, 369-376.
- Shah, S. V., Cruz, F. C. and Baricos, W. H. (1983). NADPH-induced chemiluminescence and lipid peroxidation in kidney microsomes. *Kidney International*. **23**, 691-698.
- Simon, R. H., Scoggin, C. H. and Patterson, D. (1981). Hydrogen peroxide causes the fatal injury to human fibroblasts exposed to oxygen radicals. *J. Biol. Chem.* **256**, 7181-7186.
- Tan, T. M., Wong, K. P. and Sit, K. H. (1991). Expression of a high-affinity form of UDP-glucuronosyl-transferase in human fetal liver cells in culture on exposure to mercuric chloride. *Biochem. J.* **278**, 99-103.
- Thakur, V., Walker, P. D. and Shah, S. V. (1988). Evidence suggesting a role for hydroxyl radical in puromycin aminonucleoside-induced proteinuria. *Kidney International*. **34**, 494-499.
- Walker, P. D. and Shah, S. V. (1988). Evidence suggesting a role for hydroxyl radical in gentamicin-induced acute renal failure in rats. *J. Clin. Invest.* **81**, 334-341.
- Wasil, M., Halliwell, B., Grootveld, M., Moorhouse, C. P., Hutchison, D. C. S. and Baum, H. (1987). The specificity of thiourea, dimethylthiourea and dimethylsulphoxide as scavengers of hydroxyl radicals. *Biochem. J.* **243**, 867-870.
- Wendel, A. and Feuerstein, S. (1981). Drug-induced lipid peroxidation in mice-1. Modulation by monooxygenase activity, glutathione and selenium status. *Biochem. Pharmacol.* **30**, 2513-2520.
- Winge, D. R., Premakumar, R. and Rajagopalan, K. V. (1975). Metal-induced formation of metallothionein in rat liver. *Arch. Biochem. Biophys.* **170**, 242-252.
- Yosjikawa, T., Murakami, M., Yoshida, N., Seto, O. and Kondo M. (1983). Effects of superoxide dismutase and catalase on disseminated intravascular coagulation in rats. *Thromb. Haemostas.* **50**, 869-872.
- Zelazowski, A. J. and Piotrowski, J. K. (1980). Mercury binding, copper-zinc proteins from rat kidney amino acid composition, molecular weight and metal content. *Biochim. Biophys. Acta.* **625**, 89-99.