

РЕАКЦИЯ РАЗЛИЧНЫХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА РЫБ НА ФЕНОЛ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ (обзор)

¹Тарлева А.Ф., ¹Шептицкий В.А., ²Кузьмина В.В.

¹Приднестровский государственный университет, 3300, Тирасполь, Молдова

²Институт биологии внутренних вод им. И.Д. Папанина РАН,
152742, пос. Борок Ярославской обл., Российская Федерация

В естественных условиях фенолы образуются в процессе метаболизма водных организмов, а также при биохимическом распаде и трансформации органических веществ в воде и в донных отложениях. При повышенных концентрациях фенол и его производные становятся опасными для живых организмов. Токсичность фенолов повышается в ряду: пирогаллол, резорцин, фенол, крезолы, ксиленолы, нитрофенолы, нафтолы, гидрохинон, хлорфенолы. Особенно значительное количество фенола и его производных поступает в водоёмы со сточными водами предприятий целлюлозно-бумажной, деревообрабатывающей, химической, нефтяной и металлургической промышленности. Вместе с тем, несмотря на широкое распространение фенолов в водных средах, их концентрация редко достигает уровня острой токсичности. В связи с этим гидробионты в большей степени подвержены риску хронического воздействия. В обзоре приведены данные, касающиеся реакции рыб из естественных экосистем, а также модельных видов рыб (данио *Danio rerio*, серебряный карась *Carassius auratus*) на хроническое воздействие фенола и его производных. Особое внимание уделено эффектам фенола, хлорфенолов, нитрофенолов и динитрофенолов. Приведены данные о свойствах, а также накоплении фенола и некоторых его производных в организме рыб. Рассмотрено влияние фенола и его производных на структуру органов и тканей, физиолого-биохимический статус, а также на эмбриональное развитие рыб. Систематизированы сведения о влиянии фенола и его производных на различные системы организма рыб: нервную, эндокринную, иммунную, репродуктивную и пищеварительную. Описаны механизмы токсического действия фенола и его производных.

Ключевые слова: рыбы, экотоксикология, производные фенола, физиологические и биохимические эффекты

Проблемы биологии продуктивных животных, 2018, 4: 27-44

Введение

Известно, что в естественных условиях фенолы образуются в процессе метаболизма водных организмов, а также при биохимическом распаде и трансформации органических веществ в воде и в донных отложениях (Michałowicz, Duda, 2007). Фенол, будучи продуктом метаболизма растительных и животных организмов, как правило, не представляет опасности для экосистем. Бактерии, грибы, дрожжи и другие организмы, как правило, используют фенол в качестве единственного источника углерода и энергии (Lewis et al., 1995). Однако при увеличении концентрации фенол и его производные становятся опасными. Так, затопленная при строительстве гидроэлектростанций древесина разлагается, а фенолы, присутствующие в ней в свободном или в связанном состоянии, оказываются токсичными. В частности, фенолы, выделяющиеся при разложении древесины под действием грибов и бактерий, представляют одну из основных групп веществ, загрязняющих Енисей (Сурякова и др., 2011).

Развитие промышленности привело к еще более значительному увеличению концентрации фенола в воде – до 3800 мг/л (Eldridge, 1936, цит. по: Микряков и др., 2001). Особенно значительное количество фенола и, особенно, его производных поступает в

водоемы и водотоки со сточными водами предприятий целлюлозно-бумажной, деревообрабатывающей, химической, нефтяной и металлургической промышленности (Hori et al., 2006, 2008). Токсические эффекты фенола и его производных (генотоксический, иммунотоксический, гематологический, мутагенный, канцерогенный и другие) выявлены как у рыб, так и у других гидробионтов (Roche, Voge, 2000; Микряков и др., 2001; Hori et al., 2006; Michałowicz, Duda, 2007; Mishra, Poddar, 2011; Zaki et al., 2011; Bhandari et al., 2015).

Помимо прямого действия фенолов на гидробионты возможны опосредованные эффекты. Действительно, в присутствии фенола в воде снижается уровень растворенного кислорода, что приводит к асфиксии и нарушению структуры и функции различных органов и тканей (Ibrahim, 2012). При этом токсичность фенола и его производных обычно усиливается присутствием других токсических веществ и их метаболитов (Duan et al., 2008). Вышеизложенное позволяет считать фенолы одними из наиболее опасных для гидробионтов соединений (Alabaster, Lloyd, 1980; Лукьяненко, 1983; Флеров, 1989). Токсичность фенолов зависит от присутствия в их молекуле атомов серы или различных групп (метильной, нитрогрупп, галоидов). Соединения фенольного ряда в зависимости от физико-химических свойств и структуры молекул значительно различаются по степени токсичности для рыб и других гидробионтов. Токсичность фенолов повышается в ряду: пирогаллол, резорцин, фенол, крезолы, ксиленолы, нитрофенолы, нафтолы, гидрохинон, хлорфенолы (Лукьяненко, 1967, 1983; De Felice, 2006; Igbinsosa, 2013).

Вместе с тем, несмотря на широкое распространение фенолов в водных средах, их концентрация редко достигает уровня острой токсичности. В связи с этим гидробионты в большей степени подвержены риску хронического воздействия. Сведения, касающиеся чувствительности и резистентности рыб к фенолу, подробно изложены в ряде монографий (Лукьяненко, 1967, 1983; Флеров, 1989). В данном обзоре основное внимание уделено результатам исследования хронического влияния фенола и его производных на организм рыб, в том числе их влияния на развитие систем и органов в период раннего онтогенеза, выявлении эффектов фенолов в отношении нервной, эндокринной, репродуктивной и иммунной систем, а также процессов метаболизма.

Краткая характеристика свойств фенола и некоторых его производных

Фенол (гидроксibenзол, C_6H_5OH), ПДК – 0.001 мг/л умеренно растворим в воде (6 г/100 г воды). В свободном виде фенол встречается у некоторых микроорганизмов и находится в равновесии с тирозином (Budavari, 2001).

Нитрофенолы (гидроксиинитробензолы – производные фенола с общей формулой $HO-C_6H_4-n(NO_2)_n$). Наибольшее практическое значение имеют 2- и 4-нитрофенолы, ПДК – 0.02 мг/л. 4-нитрофенол – фунгицид, 2,4-динитрофенол (ПДК – 0.03 мг/л) используется в сельском хозяйстве в качестве различных пестицидов: инсектицидов, фунгицидов и гербицидов (De Felice, Ferreira, 2006).

Хлорфенолы (соединения с общей формулой $HO-C_6H_4-nCl_n$, $n = 1-5$), ПДК – 0.001 мг/л, ограниченно растворимые в воде. В почве хлорфенолы образуются в результате катализа хлорида с хлоропероксидазой, выделяемой грибами. Хлорфенол и его производные являются стойкими загрязнителями окружающей среды, их токсичность превышает токсичность фенола в 100-250 раз. Монохлорфенолы, полихлорфенолы, хлораминофенолы и хлорметилфенолы используются в производстве пестицидов, красителей, лекарственных препаратов и ряда промышленных товаров, обладающих канцерогенными, мутагенными и цитотоксическими свойствами (Li et al., 2013).

Бисфенолы (соединения с общей формулой $C_{15}H_{16}O_2$). Наиболее изучены бисфенолы А и S, ПДК 0.01 мг/л, в природе не встречаются, однако наблюдается их повсеместное распространение в окружающей среде в результате массового использования при производстве поликарбоната, эпоксидных смол и полимерных добавок к пластмассам, а также

при производстве электронного оборудования, строительных материалов и медицинских приборов (Corrales et al., 2015; Tang et al., 2015).

Накопление фенола и его производных в организме рыб

Сброс фенольных вод в водоёмы вызывает значительное изменение режима биогенных элементов, содержания кислорода и углекислого газа, а также оказывает негативное влияние на статус различных гидробионтов. При этом рыбы наиболее чувствительны к воздействию фенолов (Ibrahem, 2012; Mortazavi et al., 2013). Биоаккумуляция фенола рыбами зависит от различных факторов, в том числе пищевого поведения, скорости роста и температуры. Фенол проникает в организм рыб через поверхность тела, жабры и пищеварительный тракт. Основным органом, способствующим проникновению фенолов внутрь организма, – жабры. Установлено, что пребывание карпа *Syrpinus carpio* в воде, содержащей сублетальные концентрации фенола (1.5 и 3.0 мг/л) на протяжении 30 сут. вызывает значительное увеличение его концентрации во всех рассматриваемых органах (печени, почках, мышцах и коже). Восстановление исходной концентрации фенола в тканях органов рыб наблюдается после их пересадки в чистую воду в течение 30 сут. При этом в случае поглощения фенола из воды, как правило, наблюдается более высокая его концентрация в жабрах.

Наличие фенола в тканях рыб зависит от сезона и продолжительности воздействия на рыб. При исследовании леща *Abramis brama*, синца *A. ballerus* и плотвы *Rutilus rutilus* из Шекснинского плеса Рыбинского водохранилища после аварии на Череповецком металлургическом комбинате зимой 1987 г. весной фенол обнаруживался во всех исследованных тканях (печени, почках и селезенке), летом – у всех видов рыб в селезенке и у плотвы в почках (Микряков и др., 2001). При поступлении фенола в организм рыб с пищей наиболее высокий уровень фенола обнаруживается в пищеварительном тракте (Sannadurgappa, Aladakatti, 2010). Фенолы способны накапливаться в организме рыб и передаваться по трофическим цепям. Высокая степень биоаккумуляции фенолов в значительной степени обусловлена их липофильностью (Hori et al., 2006; Gad, Saad, 2008). В наибольшем количестве они накапливаются в печени, затем в порядке убывания – в жабрах, почках, селезенке, мышцах и кишечнике (Mortazavi et al., 2013). Однако пребывание нильской тилляпии *Oreochromis niloticus* в течение 16 нед. в воде, содержащей сублетальные концентрации фенола, привело к большему накоплению фенола в мышцах, чем в печени и жабрах рыб – 18.3, 3.6 и 5.0 мг/кг соответственно (Gad, Saad, 2008).

При этом значения сублетальных и летальных концентраций фенола зависят от физико-химических параметров среды, в частности, температуры, pH и жесткости воды, а также содержания кислорода и различных соединений. В связи с этим данные, касающиеся летальных концентраций фенола и его производных у рыб разных видов, могут быть сопоставимыми лишь при исследовании рыб в одинаковых условиях (Лукьяненко, 1983). При соблюдении этих условий было показано, что для рыб сем. карповых *Syrpinidae* летальные концентрации фенола колеблются в пределах 10-25 мг/л, моонитрофенола – 10-22 мг/л, динитрофенола – 8-30, тринитрофенола – 170-200 мг/л (Толкачева, 2004)

Влияние фенола и его производных на структуру органов и тканей рыб

При действии фенолов на организм рыб выявлены дегенеративно-некробиотические изменения печени, гемопоэтической ткани почек и селезенки, сердечной мышцы, а также отложение желтого пигмента в миокарде, почках и селезенке. При хроническом действии 0.02-1 мг/л фенола у рыб обнаруживаются выраженные патологические изменения в жабрах, печени и кишечнике (Матей, 1970). В жабрах отмечают отек ткани и набухание респираторного эпителия, а также нарушение микроструктуры жабр, в частности, слияние респираторных складок в результате гиперплазии эпителиальной выстилки, в коже – дистрофию эпидермиса и некроз (Ibrahem, 2012). В присутствии фенола в воде наблюдается повреждение структуры и функции почек, в частности, нарушение структуры и транспортных

функций эпителия почечных канальцев (Sannadurgappa, Aladakatti, 2010). Ценные данные были получены при исследовании мезонефроса рыб. При исследовании токсического действия сублетальных концентраций фенола (3 мкг/л) на мезонефрос серебряного карася *S. auratus* было установлено, что на тканевом уровне наиболее чувствительны к токсиканту интерстициальная ткань и сосуды органа, на клеточном уровне – эпителиоциты проксимальных сегментов и гранулоциты, на субклеточном уровне – митохондрии и фагосомы (Флерова (Назарова), 2012).

Пентахлорфенол может вызывать деформацию желточного мешка, хвоста, сколиоз, отек перикарда, нарушения в развитии центральной нервной системы данио *D. rerio* (Cheng et al., 2015). В печени и почках японской оризии *Oryzias latipes* отмечены гистологические поражения при концентрации в воде пентахлофенола 50 мкг/л (Zha et al., 2006). Бисфенол А в больших концентрациях (5000-20000 мкг/л) обладает высокой токсичностью для эмбрионов и личинок, вызывая различные дефекты в развитии рыб: искривление позвоночника, перикардит, отек желточного мешка, дефекты в отолитах, отставание в развитии, может приводить к внезапной гибели (Bhandari et al., 2015). При этом бисфенолы А и S в очень низких концентрациях (0.0068 мкМ) вызывают активизацию нейрогенеза в гипоталамусе личинок данио *D. rerio* (на 180 и 240% соответственно), что приводит впоследствии к их гиперактивному поведению (Kinch et al., 2015). Помимо этого, фенол вызывает некроз кожи (Clayton, Clayton, 1994), патологические изменения мышц (Ford et al., 2001) и зрения (Michałowicz, Duda, 2007; Liu et al., 2018).

Влияние фенола и его производных на физиолого-биохимический статус рыб

Под действием фенола у рыб значительно снижается содержание общего белка, углеводов и липидов в тканях печени, жабрах и мышцах, причем выраженность эффекта зависит от продолжительности экспозиции (Лукьяненко, 1983; Sannadurgappa, Aladakatti, 2010). Так, при экспозиции налима *Lota lota* и леща *A. brama* при субтоксической концентрации фенола (5 мг/л) в течение 144 ч содержание белка в сыворотке крови рыб снижалось на 13 и 11% соответственно. Важно отметить, что через 24 ч у части этих же особей наблюдалась гипергликемия, у части – гипогликемия, у некоторых особей величина показателя существенно не изменялась. Лишь изучение динамики уровня гликемии в течение 5 сут., позволившее выявить 2-х фазный характер изменения показателя, объяснило этот феномен. При исследовании сеголеток карпа *C. carpio* оказалось, что фенол в концентрации 0.1 мг/л в течение 30 сут не влияет на содержание белка в крови, в концентрации 1 и 10 мг/л – снижает показатель на 10 и 26 % соответственно. При этом фенольная интоксикация сопровождается увеличением количества аммиака в мозге рыб уже через 2 ч после начала экспозиции (Лукьяненко, 1983). Содержание нильской тилапии *O. niloticus* в присутствии фенола (0.7, 1.4 и 2.8 мг/л) в течение 16 нед. приводит к значительному увеличению содержания холестерина и липидов на фоне снижения темпов роста (Gad, Saad, 2008). При исследовании влияния фенола на липидный спектр лизосом печени у леща *A. brama*, плотвы *R. rutilus*, окуня *Perca fluviatilis* и сига *Coregonus lavaretus* выявлено снижение содержания общих липидов, триацилглицеролов, общей фракции фосфолипидов, а в них – лицетина, кефалина и сфингомиелина с одновременным увеличением концентрации диглицеролов и лизолицетина (Лизенко, Нефедова, 1977). Изучение влияния бисфенола S на данио *D. rerio* показало, что он воздействует на гомеостаз глюкозы (Zhao et al., 2018).

Влияние фенолов на онтогенез (эмбриональное развитие) рыб

Степень токсичности фенолов в значительной мере зависит от этапа развития рыб. Присутствие фенолов в водной среде рыб замедляет рост эмбрионов, нарушая энергетический обмен на клеточном уровне, вызывает эндокринные нарушения и нарушения нейрогенеза (Xu et al., 2014; Kinch et al., 2015).

Поскольку воздействие фенолов на эмбрионы рыб на стадии зиготы обычно приводит к летальному эффекту, исследования, в основном, проводят на стадии гастрюлы, через 8 ч. после оплодотворения (López-Romero et al., 2012). Выявлен дозозависимый токсический эффект пентахлорфенола (0.20–50 мкг/л) на развитие эмбрионов на стадии гастрюляции, связанный со значительным изменением уровня экспрессии генов, участвующих в энергетическом метаболизме: в клетках эмбрионов наблюдается активация гликолиза и ингибирование окислительного фосфорилирования (Xu et al., 2014).

Экспозиция эмбрионов данио *D. rerio* в присутствии пентахлорфенолов в концентрации более 10 мкг/л приводит к снижению выхода личинок до 30% и их выживаемости на 25% (Cheng et al., 2015). У японской оризии *O. latipes*, подвергнутой действию пентахлорфенола в концентрации, не превышающей 200 мкг/л, наблюдается снижение выхода личинок на 40%, а также увеличение времени их вылупления на 34% (Zha et al., 2006).

Фенолы вызывают эмбриональную смертность у рыб, главным образом посредством связывающей способности к митохондриальным белкам и ингибирования активности митохондриальной АТФ-азы (Xu et al., 2014). Кроме того, показано, что пентахлорфенолы снижают продукцию АТФ у эмбрионов рыб в результате ингибирования экспрессии генов, связанных с окислительным фосфорилированием (Xu et al., 2014). Содержание хлорфенолов в водной среде в высокой концентрации (более 20 мкг/л) приводит к смертности личинок форели-микежа *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum, 1792), которая обусловлена снижением потребления кислорода тканями и понижением метаболизма во всех тканях организма (Brodeur et al., 2011). В высоких концентрациях (5000-20000 мкг/л) бисфенол А обладает индуцированной токсичностью для эмбрионов и личинок и вызывает различные дефекты в развитии рыб, такие как искривление позвоночника, перикардит, отёк желточного мешка, отставание в развитии, дефекты в отолитах (Bhandari et al., 2015). В некоторых случаях личинки рыб более чувствительны к фенолам, чем эмбрионы того же вида (Owens, Baer, 2000), что, по-видимому, связано с наличием мембраны яйца, защищающей эмбрион от потенциально вредных влияний (Lubzens et al., 2010).

У взрослых рыб чувствительность к фенолам значительно варьирует в зависимости от вида. Рыбы, обитающие в верхних слоях воды, более чувствительны к фенолам, чем эврифаги и ихтиофаги, обитающие в придонных слоях воды и в пелагиали (Лукьяненко, 1983). Этот факт может быть связан с более высокой концентрацией фенолов в верхних слоях воды и её накоплением в растениях (Tront et al., 2006). Обнаруженное в ряде работ значительное различие чувствительности к фенолам у эмбрионов, личинок и взрослых рыб может быть обусловлено изменением скорости метаболизма на разных этапах развития; эмбрионы и личинки обладают относительно более высокой скоростью метаболизма и потребляют больше кислорода по сравнению со взрослыми рыбами (Pepeko et al., 2005).

Влияние фенола и его производных на нервную систему рыб

Несмотря на то, что у рыб фенол вызывает общую интоксикацию организма, соединения фенольного ряда относят к группе нервно-паралитических ядов, поскольку они вызывают резкие нарушения функций центральной нервной системы и расстройства мышечной деятельности (Лукьяненко, 1983; Флеров, 1989). Эти эффекты в значительной степени вызваны модулированием активности ацетилхолинэстеразы (Лукьяненко, 1983), а также модулированием и даже блокированием ионных каналов (Michałowicz, Duda, 2007). При этом характер фенольной интоксикации у разных видов рыб имеет много общего. В симптомокомплексе острого отравления выделяют три фазы: 1) беспорядочная двигательная активность, 2) потеря рефлекса равновесия, 3) прекращение двигательной активности, дыхания, наступление смерти (Веселов, 1957). У бентофагов каждая из этих фаз длится дольше, чем у ихтиофагов. При этом фенольная интоксикация обратима, а процент выживаемости рыб зависит от концентрации фенола и времени экспозиции в токсическом

растворе (Лукьяненко, 1983). Фенол в концентрации 3.12 мг/л снижает условнорефлекторную деятельность гуппи *Lebistes reticulatus*. При концентрациях фенола 6.25 и 12.5 мг/л наблюдается почти полное подавление условнорефлекторной деятельности рыб. При перенесении рыб из раствора фенола в двух последних концентрациях в чистую воду условные рефлексы не восстанавливаются (Матей, 1970). При изучении влияния фенола в различных концентрациях на состояние гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы у гуппи выявлен 3-фазный характер изменения нейросекреторного вещества – снижение на 1-й, депонирование на 2-й и резкое снижение на 3-й фазе (Матей, 1973). Аномальное поведение вызывают структурно-функциональные нарушения нейронов, продемонстрированные при действии фенола у африканского клариевого сома *Clarias gariepinus* (Ibrahim, 2012).

При изучении действия бисфенола на нервную систему данио выявлены изменения в характере спонтанных движений и значительное уменьшение скорости плавания. При этом низкие концентрации бисфенола А (1-15 мкМ) вызывают повреждения миофибрилл, более высокие (более 15 мкМ) – нарушение роста аксонов мотонейронов, что связано с окислительным повреждением ДНК мышечных и нервных клеток (Wang et al., 2013). В исследованиях, проведенных на личинках данио *D. rerio*, обнаружено, что бисфенол А способствует разрушению клеток боковой линии, что связано с активацией окислительного стресса. Выявленный эффект зависит от дозы и времени экспозиции. Помимо этого, бисфенол А может нарушать врожденную способность к регенерации тканей у рыб. В концентрации 1 мМ и более бисфенол А повреждает волосковые клетки боковой линии личинок данио *D. rerio* в течение 24-час. воздействия, а также нивелирует их способность к регенерации, что свидетельствует о его пагубном воздействии на нервную и сенсорную системы рыб (Hayashi et al., 2015).

Влияние фенола и его производных на эндокринную систему рыб

Фенол и его производные обладают высокой токсичностью в отношении эндокринных желез. Наиболее подробно исследовано влияние фенолов на структуру и функции щитовидной железы. В частности, показано, что фенол и его производные вызывают нарушение тканей щитовидной железы, снижение секреции тиреоидных гормонов и изменение транскрипции генов, участвующих в синтезе тиреокальцитонина (Mortazavi et al., 2013; Yu et al., 2014; Kinch et al., 2015; Tang et al., 2015; Cheng et al., 2015). При действии фенола в сублетальных концентрациях (0.7, 1.4 и 2.8 мг/л), составляющих 1/40, 1/20 и 1/10 LC_{50} соответственно, в течение 16 недель уровни трийодтиронина и тироксина у нильской тиляпии снижаются при максимальной концентрации на 59 и 81% соответственно (Gad, Saad, 2008). Под действием бисфенола А (0.5, 50 и 500 мкг/л) содержание гормонов гипофиза и щитовидной железы у личинок данио *D. rerio* дозозависимо снижается (Tang et al., 2015).

При исследовании влияния пентахлорфенола на данио *D. rerio* в концентрациях 0.1, 1.9 и 27 мкг/л в течение 70 сут. обнаружено повышение концентрации в плазме крови тироксина как у самцов, так и у самок, а также снижение трийодтиронина у самцов. У рыб обоих полов воздействие пентахлорфенола приводит к снижению уровня экспрессии β -субъединицы мРНК тиреотропного гормона и β -рецепторов гормонов щитовидной железы в головном мозге, а также к повышению в печени уровня ферментов метаболизма тиреоидных гормонов. Воздействие пентахлорфенола на половозрелых данио *D. rerio* вызывает увеличение количества пороков развития у потомства и приводит к их аномальному развитию (Yu et al., 2014). При действии на эмбрионы данио *D. rerio* пентахлорфенола в концентрации 0.1, 3 и 10 мкг/л в течение 14 сут. после оплодотворения обнаружено снижение уровня тироксина, сопровождающееся повышением содержания трийодтиронина во всем организме. При этом повышается экспрессия мРНК гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, в том числе тиреотропного гормона, а также α - и β -рецепторов гормонов щитовидной железы и уровня ферментов метаболизма тиреоидных гормонов. Важно отметить, что пентахлорфенол способствует угнетению гормонпродуцирующей функции щитовидной

железы как *in vitro*, так и *in vivo* (Guo, Zhou, 2013). Понижение уровня тироксина, сопровождающееся снижением трийодтиронина в крови у данио *D. rerio* под действием пентахлорфенола в дозе 10 мкг/л, зарегистрировали и другие авторы (Cheng et al., 2015).

У нильской тилапии *O. niloticus*, подвергнутой действию высокой концентрации фенола (2.8 мг/л), уровни трийодтиронина и тироксина в сыворотке крови также значительно снижаются. Наблюдаемое снижение уровня этих гормонов авторы объясняют увеличением степени их дейодирования и выведения с желчью либо прямым действием гормонов щитовидной железы на производство АТФ в митохондриях клеток фолликулярной ткани щитовидной железы в результате постоянной потребности в производстве энергии для преодоления стресса, вызываемого фенолом (Gad, Saad, 2008). Наряду с этим показано, что бисфенол А потенцирует действие трийодтиронина при развитии эмбрионов данио *D. rerio*, вызывая изменение транскрипции генов, ответственных за его синтез (Bhandari et al., 2015).

Влияние фенола и его производных на иммунную систему рыб

Известно, что иммунная система рыб особо чувствительна к экзогенным веществам. Наиболее полно влияние фенола на функционирование иммунной системы, включающей как гуморальное, так и клеточные звенья иммунитета, исследовано в цикле работ, выполненных под руководством В.Р.Микрякова. В частности, был выявлен дозозависимый характер функционирования специфического звена иммунитета. Максимальный иммуносупрессивный эффект на синтез антител у карпов, исследованных через 45 сут. после иммунизации *Aeromonas hydrophila*, наблюдался при концентрации фенола 12.5 мг/л. При более низкой концентрации фенола эффект снижался, а при содержании фенола 3.12 мг/л – отсутствовал. В присутствии фенола, прежде всего, поражается белоксинтезирующая функция иммунной системы, о чем свидетельствует сопоставление его эффектов у сытых и голодных рыб. Влияние функционального состояния рыб на ответ иммунной системы подтверждают результаты анализа состояния лимфоидно-макрофагальной системы под влиянием фенола у сытых и голодных карпов *C. carpio*. В присутствии фенола доля лимфоцитов снижается, а нейтрофилов – повышается, причем у голодных рыб эти изменения выражены сильнее, чем у сытых. Схожие результаты были получены при исследовании карасей *C. auratus* (Микряков и др., 2001).

При сопоставлении эффектов фенола (10^{-2} М) и дифенолов (пирокатехина и гидрохинона, 4.25×10^{-4} М 4.25×10^{-5} М соответственно) на неспецифический иммунный ответ и естественную цитотоксическую активность карпа обнаружено, что гидрохинон оказывает наиболее выраженное иммунотоксичное действие в условиях *in vivo* и *in vitro*, однако при действии всех фенолов наблюдается уменьшение естественной цитотоксической активности суспензии лимфоидных клеток (Taysse et al., 1995). Хлорфенол в условиях *in vitro* в концентрации, превышающей 1000 мкг/л, что в 50 раз выше, чем в окружающей среде, приводит к изменению числа макрофагов у золотой рыбки *Carassius auratus auratus*, уменьшает созревание В-клеток и секрецию IgM, а также подавляет фагоцитоз (Chen et al., 2004). При концентрации более 5000 мкг/л, что в 250 раз выше, чем в окружающей среде, пентахлорфенол *in vitro* значительно уменьшает количество макрофагов у фундулюса обыкновенного *Fundulus heteroclitus*. На протеомном и иммуно-молекулярном уровне хлорфенолы нарушают иммунный ответ, подавляя экспрессию и секрецию иммунных факторов, включая провоспалительные цитокины, такие как TNF- α фактор некроза опухоли α и интерлейкин-1 β (Luo et al., 2005), а также природные стимулирующие воспалительную реакцию цитокины, такие как IL-21 и IL-9 (Limaye et al., 2008).

Пентахлорфенол в условиях *in vitro* в концентрациях 5, 10 и 20 мг/л замедляет фагоцитоз путём нарушения продукции эозинофилов – одного из наиболее важных компонентов борьбы против паразитарных и бактериальных инфекций у рыб, тем самым ингибируя ключевые механизмы неспецифического иммунитета. Это негативное влияние фенолов на иммунитет, по мнению авторов, может приводить к повышенной

восприимчивости рыб к болезням (Roszell, Anderson, 1994). У форели-микежи *O. mykiss*, напротив, пентахлорфенол в концентрации 1 мг/л в условиях *in vivo* увеличивает число фагоцитарных клеток. По мнению авторов, это расхождение может быть связано с различием в концентрации пентахлорфенола, особенностью реагирования рыб различных видов, либо с методическими особенностями проведения опытов (Shelley et al., 2009).

Влияние фенола и его производных на репродуктивную систему рыб

В многочисленных исследованиях показано выраженное угнетающее действие фенола и его производных на репродуктивную систему рыб (Daidoji et al., 2006; Laing et al., 2016). Показано, что фенолы способны оказывать влияние на скорость вылупления эмбрионов, соотношение полов и формирование пороков развития у потомства. Хроническое воздействие фенолов приводит к уменьшению гонадосоматического индекса и фолликулярной атрезии и подавляет созревание ооцитов у половозрелых рыб. Так, действие 2,4-дихлорфенола в течение 21 сут. в концентрациях, превышающих 0.1 мг/л, уменьшает гонадосоматический индекс у китайского гольца *Gobiocypris rarus* обоих полов (Ye, Fu, 1983; Zhang et al., 2008). Воздействие на родительских особей данио *D. rerio* 2,4-дихлорфенола в течение 21 сут. приводит к снижению скорости вылупления эмбрионов первого поколения (Ma et al., 2011).

Одним из широко используемых биомаркеров для определения половых нарушений у самцов позвоночных является белок-предшественник яичного желтка вителлогенин, который легко идентифицируется в образцах крови. У самцов многих видов рыб, подвергшиеся воздействию бисфенола, наблюдается рост содержания вителлогенина, что может приводить к феминизации или к снижению плодовитости. У самцов золотой рыбки *C. auratus auratus* наблюдается повышенное содержание вителлогенина при концентрации бисфенола А 40 мг/л, а у карпа *C. carpio* и чёрного толстоголова *Pimephales promelas* – при более высоких концентрациях бисфенола А – 100 и 160 мг/л. Также обнаружено, что бисфенол А в более низкой концентрации (10 мг/л) индуцирует синтез вителлогенина у сеголеток обыкновенного лаврака *Dicentrarchus labrax* (Flint et al., 2012).

Также известно, что бисфенол А обладает эпигенетическими эффектами, зарегистрированными у ряда видов рыб, в том числе, карпа *C. carpio* и мангровых килли *Kryptolebias marmoratus* (Flint et al., 2012). В условиях *in vivo* воздействие бисфенола А в концентрациях 0.01, 0.1 и 1 мг/л приводит к значительному увеличению количества отложенной икры данио *D. rerio*, сопровождающемуся уменьшением частоты оплодотворения у рыб, подвергавшихся воздействию бисфенола А в концентрации 1 мг/л, и существенными изменениями уровня транскрипции генов, участвующих в репродуктивной функции, а также в эпигенетических процессах в печени и гонадах. Бисфенол А вызывает изменение транскрипции ключевых ферментов, вовлечённых в поддержание метилирования ДНК – после его воздействия (1 мг/л) наблюдается снижение экспрессии ДНК метилтрансферазы 1 наряду со значительным сокращением метилирования ДНК в семенниках и яичниках. Бисфенол А действует на репродуктивную систему данио *D. rerio* в основном путем нарушения уровня эстрогенов (Laing et al., 2016).

Действие пентахлорфенола снижает гонадосоматический индекс у таких рыб как нильская тилапия *O. niloticus* и мраморный клариевый сом *C. gariepinus* (Hanson et al., 2007). Показано, что 2,4,6-трихлорфенол (1, 10, 100 мкг/л) и пентахлорфенол (5–50 мкг/л) в течение 28 сут вызывают значительную дегенерацию и нарушения яичников, а также атрезии фолликулов у китайского гольца *G. rarus* в результате изменения экспрессии белка в яичниках (Fang et al., 2014).

Пентахлорфенол (10 мкМ) ингибирует созревание ооцитов у данио *D. rerio* (Tokumoto et al., 2008). Наряду с этим обнаружено, что пентахлорфенол (200 мкг/л в течение 28 сут) индуцирует образование сперматозоидов у самцов японской оризии *O. latipes* вследствие активации эстрогенов. Средняя плодовитость самок японской оризии *O. latipes* значительно снижается после второй и третьей недели воздействия пентахлорфенола в концентрации

более 100 мкг/л. (Zha et al., 2006). У чёрного толстоголова *P. promelas* наблюдается повышение количества сперматозоидов после воздействия бисфенола А в концентрации 1 мг/л и уменьшение количества зрелых сперматозоидов – при концентрации 16 мг/л. Обнаружено снижение качества спермы и задержка овуляции у кумжи *Salmo trutta* после воздействия бисфенола А в концентрации 1.75 мг/л, тогда как под действием 5 мг/л наблюдается полное ингибирование овуляции. У тюрбо *Psetta maxima* в результате действия бисфенола А в концентрации 59 мг/л также обнаружены изменения в содержании половых стероидов. В других исследованиях показано, что бисфенол А может выступать в роли агониста рецепторов эстрогена и антагониста – рецепторов андрогена. Эти изменения могут влиять на клеточное деление, рост и развитие скелета, а также головного мозга, вызывать маскулинизацию или феминизацию (Flint et al., 2012).

Влияние фенола и его производных на пищеварительную систему рыб

Гепатотоксическое влияние. Доказано, что фенолы оказывают у рыб гемо- и гепатотоксическое действие (Michałowicz, Duda, 2007; Monfared, Salati, 2013). При исследовании влияния фенола в сублетальных концентрациях (0.6, 1.2 и 2.4 мг/л) на некоторые показатели печени и крови форели-микежи *O. mykiss* обнаружено значительное снижение массы печени, гепатосоматического индекса, диаметра гепатоцитов, а также содержания общего белка и альбуминов. При этом авторы наблюдали повышение содержания холестерина, глюкозы, а также активности щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в крови рыб (Monfared, Salati, 2013). Токсическое действие фенола проявляется даже в очень низких концентрациях (2 мг/л). В опытах на амазонском бриконе *Brycon amazonicus* показано, что фенол в зависимости от концентрации активирует либо ингибирует глюкогенез в печени (Hori et al., 2006). Позднее обнаружено, что под действием фенола в концентрации 2.0 мг/л снижается содержание белков теплового шока Hsp70 в печени рыб этого вида (Hori et al., 2008).

В исследованиях последних лет, проведенных на мозамбикской тилляпии *O. mossambicus*, карпе *C. carpio* и огненном барбусе *Puntius conchonius*, подтверждены такие эффекты фенола, как повреждение печени, нарушение структуры и транспортных функций эпителия почечных канальцев, пропорциональные его концентрации (1.5 и 3.0 мг/л) в водной среде (Sannadurgappa, Aladakatti, 2010). В гистологических исследованиях, проведенных на японской оризии *O. latipes*, обнаружены поражения печени и почек при действии пентахлорфенола в концентрации 50 мкг/л (Zha et al., 2006). В некоторых случаях в печени рыб были выявлены очаговые области некроза, особенно в результате применения фенола в концентрации, соответствующей 70% от LC₅₀. В почечном трубчатом эпителии найдены различные некробиотические изменения, обусловленные отёчной дегенерацией и некрозом у рыб, подвергнутых действию фенола в концентрации, соответствующей 50% от LC₅₀ (Ibrahim, 2012).

Гистоморфометрические и биохимические исследования печени голубой тилляпии *O. aureus* и форели-микежи *O. mykiss* до- и после воздействия фенола в различных концентрациях показали, что токсическое действие фенола проявляется даже в относительно низких концентрациях (0,6; 1,2 и 2,4 мг/л) в водной среде (Monfared, Salati, 2013). В исследованиях, проведенных на разных видах рыб, обнаружено, что подобное гепатотоксическое влияние оказывают и производные фенола (Li et al., 2007; Zhang et al., 2008).

В работе по изучению влияния 2,4,6- трихлорфенола (2,4,6-ТХФ), введенного серебряному карасю *C. auratus* внутривентриально в различных концентрациях (5, 25, 50, 75, 100 и 150 мг/кг), показано, что количество гидроксильных радикалов в печени значительно увеличивается, а активность антиоксидантных ферментов снижается. При этом в наибольшей степени уменьшается уровень каталазной активности при 5 мг/кг 2,4,6-ТХФ. Ингибирующий эффект 2,4,6-ТХФ также проявляется в отношении активности супероксиддисмутазы,

глутатион-S-трансферазы, содержания глутатиона и окисленного глутатиона. При этом содержание малонового диальдегида значительно увеличивается (Li et al., 2007).

Метаболизм липидов. Производные фенола (бисфенол А и 2,4-дихлорфенол) оказывают отрицательное влияние на метаболизм липидов на разных стадиях онтогенетического развития рыб с различным типом питания (Guan et al., 2016). При исследовании китайского гольца *G. rarus* показано, что влияние бисфенола А в концентрации 15 мкг/л может изменить липидный обмен в результате действия на ферментативную активность и экспрессию генов, участвующих в этом процессе. Предполагается, что бисфенол А приводит к увеличению содержания триацилглицеролов в крови самцов рыб этого вида посредством усиления синтеза липидов (Guan et al., 2016).

Пищеварительные ферменты. При исследовании влияния фенолов на пищеварение у рыб обнаружено, что *in vitro* фенол и его производные (4-хлорфенол, 4-нитрофенол и 2,4-динитрофенол) в концентрациях 0.06–0.5 ммоль/л, как правило, значительно снижают активность пептидаз кишечника у леща *A. brama*, густеры *Blicca bjoerkna* и, особенно, щуки *Esox lucius*. Степень воздействия токсикантов зависит от вида рыб, а также локализации фермента (слизистая оболочка или химус). В ряде случаев фенол и его производные вызывают незначительное увеличение уровня ферментативной активности. Активность пептидаз у судака *Zander lucio-perca* и окуня *P. fluviatilis* фактически не изменяется в присутствии этих токсических веществ. Эффекты фенола и его производных, по-видимому, зависят от структуры пептидаз – у представителей сем. окуневых Percidae ферменты относительно устойчивы к действию фенола и его производных, у представителей сем. карповых Cyprinidae и щучковых Esocidae пептидазы чувствительны к действию фенолов. Предполагается, что в условиях *in vivo* фенол и его производные, помимо прямого влияния, могут оказывать опосредованное действие на активность пептидаз (Кузьмина и др., 2015, 2017).

При исследовании гликозидаз показано, что в тех же условиях фенол в концентрациях 0.03–0.5 ммоль/л значительно снижает амилолитическую активность слизистой оболочки кишечника у судака, синца *A. ballerus* и леща *A. brama*, 4-нитрофенол – у судака *Z. lucio-perca* и плотвы *R. rutilus*. Гликозидазы густеры *B. bjoerkna*, окуня *P. fluviatilis* и налима *L. lota* устойчивы к действию этих веществ (Куливацкая и др., 2015).

В исследованиях, проведенных на серебряном карасе *C. auratus*, показано дозозависимое токсическое действие пентахлорфенола в дозах до 100 мкг/л в течение 28 сут. на состав энтеральной микрофлоры (Kan et al., 2015). Обнаружено, что, наряду с изменением состава энтеральной микрофлоры, сопровождающимся увеличением количества патогенных микроорганизмов, происходит снижение массы тела рыб, массы их печени и активности ферментов печени. По мнению авторов, решающую роль в морфологических изменениях, происходящих в организме рыб под влиянием пентахлорфенола, играет резкое повышение в кишечнике количества бактерий из рода *Bacteroides*, которое коррелирует с дозой пентахлорфенола.

Биохимические механизмы токсического действия фенола и его производных

Согласно большинству исследований, в основе механизмов токсических эффектов ксенобиотиков лежит окислительный стресс. Если свободные радикалы, продуцируемые в клетках тканей и органов рыб, генерируются в избытке, а антиоксиданты не в состоянии их нейтрализовать, возникает избыток свободных радикалов, развивается окислительный стресс (Ott et al., 2007). Окислительный стресс проявляется образованием в клетках активных форм кислорода, индукцией перекисного окисления липидов (ПОЛ) и окислительным повреждением ДНК, приводящим к образованию 8-оксо-2'-дезоксигуанозина. При этом в клетках тканей рыб увеличивается содержание продуктов ПОЛ, таких как малоновый диальдегид – МДА (Li et al., 2007; Fang et al., 2015). Исследование интенсивности ПОЛ в тканях карася (печень, почки, селезенка, кровь) при экспозиции рыб в воде с фенолом (3 мкг/л) показало, что уже через 1 сут. интенсивность ПОЛ в крови повышается на 46%, в

печени – на 3, через 30 сут. – на 132 и 51 % соответственно. Наименьший эффект фенол оказывал на селезёнку (Микряков, 2001).

Как отмечалось ранее, фенолы обладают связывающей способностью к митохондриальным белкам и ингибированию активности митохондриальной АТФ-азы (Xu et al., 2014). Помимо этого, наблюдается снижение активности антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы, каталазы и глутатион-S-трансферазы (Li et al., 2007; Fang et al., 2015). Повышенный уровень активных форм кислорода может не только нанести серьезный ущерб ДНК, белкам и липидам мембран клеток различных тканей рыб, но и приводить к апоптозу (Fang et al., 2015). Важно отметить, что более низкие дозы активных форм кислорода могут обладать митогенным или пролиферативным сигнальным эффектом для клеток, промежуточные и более высокие дозы АФК индуцируют остановку роста и гибель клеток рыб посредством апоптоза или некроза, соответственно (Li et al., 2013).

В исследованиях, проведенных на карпе *C. carpio*, показано, что интенсивность детоксикации бисфенолов в кишечнике зависит от уровня активности уридин-5-дифосфат глюкозилтрансферазы, максимальная активность которой отмечена в проксимальном участке кишечника. При этом активность фермента выше летом по сравнению с зимним периодом (Daidoji et al., 2006).

Таким образом, фенол и его производные вызывают общую интоксикацию у различных видов рыб и их потомства, что не может не сказаться на уровне продуктивности и на качестве получаемой из них пищевой продукции.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФАНО России (тема № АААА-А18-118012690102-9).

ЛИТЕРАТУРА

1. Веселов Е.А. Токсическое действие фенолов на рыб и водных беспозвоночных // Учёные записки ПГУ. – 1957. – Т. 7. – № 3. – С. 171-196.
2. Кузьмина В.В., Грачева Е.Л., Тарлева А.Ф. Влияние фенола и его производных на активность пептидаз слизи оболочки и химуса у рыб // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2015. – № 3. – С. 59-67.
3. Кузьмина В.В., Тарлева А.Ф., Грачева Е.Л. Влияние различных концентраций фенола и его производных на активность пептидаз кишечника рыб // Биология внутренних вод. – 2017. – № 2. – С. 104-111.
4. Куливацкая Е.А., Грачева Е.Л., Чиркова В.В., Кузьмина В.В. Влияние фенола и его производных на активность гликозидаз кишечника рыб // Мат. IV межд. конф.: «Проблемы патологии, иммунологии и охраны здоровья рыб и других гидробионтов», Борок, 2015. – Ярославль: Филигрань, 2015. – С. 317-324.
5. Лизенко Е.И., Нефедова З.А. Влияние фенола и сульфатного щелока на липидный состав изолированных лизосом печени рыб // В сб.: Сравнительная биохимия рыб и их гельминтов (Ред. В.С. Сидоров). – Петрозаводск: КФ АН СССР, 1977. – С. 61-68.
6. Лукьяненко В.И. Токсикология рыб. – М.: Пищевая промышленность, 1967. – 139 с.
7. Лукьяненко В.И. Общая ихтиотоксикология. – М.: Легкая и пищевая промышленность, 1983. – 320 с.
8. Матей В.Е. Влияние субтоксических концентраций фенола на условнорефлекторную деятельность гуппи // Гидробиологический журнал. – 1970. – Т. 6. – № 3. – С. 100-103.
9. Матей В.Е. Высшая нервная деятельность и гипоталамическая нейросекреция гуппи при токсических воздействиях: автореф. дисс. ... к.б.н. – Ленинград, ЛГУ, 1973. – 23 с.
10. Микряков В.Р., Балабанова П.В., Заботкина Е.А., Лапирова Т.Б., Попов А.В., Силкина Н.И. Реакция иммунной системы рыб на загрязнение воды токсикантами и закисление среды. – М.: Наука, 2001. – 126 с.
11. Толкачева В.В. Анализ токсичности сточных вод методом биотестирования: автореф. дисс. к.б.н. – Омск, ОГУ. – 2004. – 18 с.
12. Флеров Б.А. Эколого-физиологические аспекты токсикологии пресноводных животных – СПб: Наука, 1989. – 144 с.
13. Флерова (Назарова) Е.А., Заботкина Е.А. Токсическое действие сублетальных концентраций фенола и нафталина на мезонефрос серебряного караса // Токсикологический вестник. – 2012. – № 4. – С. 49-51.
14. Alabaster J.S., Lloyd R. Water Quality Criteria for Freshwater Fish. – London: Butterworths, FAO Publ., 1980. – 297 p.

15. Bhandari R.K., Deem S.L., Holliday D.K., Jandegian C.M., Kassotis C.D., Nagel S.C., Tillitt D.E., Saal F.S. Effects of the environmental estrogenic contaminants bisphenol A and 17 α -ethinyl estradiol on sexual development and adult behaviors in aquatic wildlife species // *Gen. Compar. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 214. – P. 195-214.
16. Brodeur J., Dixon D., Mckinley R. Inhibition of oxygen consumption by pentachlorophenol and tetrachloroguaiacol in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) // *Aquat. Toxicol.* – 2001. – Vol. 54. – P. 143-148.
17. Budavari S. *The Merck Index*, 13 ed. – NJ: Whitehouse station, Merck Co. Inc., 2011. doi: 10.4236/ns.2011.39194.3.807
18. Chen J., Jiang J., Zhang F., Yu H., Zhang J. Cytotoxic effects of environmentally relevant chlorophenols on L929 cells and their mechanisms // *Cell Biol. Toxicol.* – 2004. – Vol. 20. – P. 183-196.
19. Cheng Y., Ekker M., Chan H. Relative developmental toxicities of pentachloroanisole and pentachlorophenol in a zebrafish model (*Danio rerio*) // *Ecotoxicol. Environ. Safety.* – 2015. – Vol. 112. – P. 7-14.
20. Clayton G.D., Clayton F.E. *Patty's industrial hygiene and Toxicology.* – New York: John Wiley and Sons Inc., 1994. – 132 p.
21. Corrales J., Kristofco L.A., Steele W.B., Yates B.S., Breed C.S., Williams E.S., Brooks B.W. Global assessment of bisphenol A in the environment: review and analysis of its occurrence and bioaccumulation // *J. Dose-Response.* – 2015. – Vol. 13. – No 3. – P. 1-29.
22. Daidoji T., Kaino T., Iwano H., Inoue H., Kurihara R., Hashimoto S., Yokota H. Down regulation of bisphenol A glucuronidation in carp during the winter pre-breeding season // *Aquat Toxicol.* – 2006. – Vol. 77. – No. 4. P. 386-392.
23. De Felice F.G., Ferreira S.T. Novel neuroprotective, neuritogenic and anti-amyloidogenic properties of 2, 4-dinitrophenol: the gentle face of Janus // *IUBMB Life.* – 2006. – Vol. 58. – No. 4. – P. 185-191.
24. Duan Z., Lin Z., Zhu L., Kun Y., Zhu X. Individual and joint toxic effect of pentachlorophenols and bisphenol A on the development of zebrafish (*Danio rerio*) embryo // *Ecotoxicol. Environ. Safety.* – 2008. – Vol. 71. – P. 774-780.
25. Fang Y., Gao X., Zhao F., Zhang H., Zhang W., Yang H., Lin B., Xi Z., Comparative proteomic analysis of ovary for Chinese rare minnow (*Gobiocypris rarus*) exposed to chlorophenol chemicals // *J. Proteomics.* – 2014. – Vol. 110. – P. 172-182.
26. Fang Q., Shi X., Zhang L., Wang Q., Wang X., Guo, Y., Zhou B. Effect of titanium dioxide nanoparticles on the bioavailability, metabolism, and toxicity of pentachlorophenol in zebrafish larvae // *J. Hazard. Materials.* – 2015. – Vol. 283. – P. 897-904.
27. Flint S., Markle T., Thompson S., Wallace E. Bisphenol A exposure, effects, and policy: a wildlife perspective // *J. Environ. Manag.* – 2012. – Vol. 104. – P. 19-34.
28. Ford M.D., Delaney K.A., Ling L.J., Erickson T. *Clinical Toxicology.* – Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001. – 753 p.
29. Gad N.S., Saad A.S. Effect of environmental pollution by phenol on some physiological parameters of *Oreochromis niloticus* // *Global Veterin.* – 2008. – Vol. 2. – P. 312-319.
30. Guan Y., Gao J., Zhang Y., Chen S., Yuan C., Wang Z. Effects of bisphenol A on lipid metabolism in rare minnow *Gobiocypris rarus* // *Comp. Biochem. Physiol.* – 2016. – Vol. 179. – P. 144-149.
31. Guo Y., Zhou B. Thyroid endocrine system disruption by pentachlorophenol: An in vitro and in vivo assay // *Aquat. Toxicol.* – 2013. – Vol. 142-143. – P. 138-145.
32. Gupta S., Guha P., Majumder S., Pal P., Sen K., Chowdhury P., Chakraborty A., Panigrahi A.K., Mukherjee D. Effects of bisphenol A (BPA) on brain specific expression of cyp19a1b gene in swim-up fry of *Labeo rohita* // *Comp. Biochem. Physiol.* – 2018. – Vol. 209. – P. 63-71.
33. Hanson R., Dadoo D., Essumang D., Yankson K. The effect of some selected pesticides on the growth and reproduction of fresh water *Oreochromis niloticus*, *Chrysichthys nigrodigitatus* and *Clarias gariepinus* // *Bull. Environ. Contamin. Toxicol.* – 2007. – Vol. 79. – P. 544-547.
34. Hayashi L., Sheth M., Young A., Kruger M., Wayman G.A., Coffin A.B. The effect of the aquatic contaminants bisphenol-A and PCB-95 on the zebrafish lateral line // *Neurotoxicology.* – 2015. – Vol. 46. – P. 125-136.
35. Hori T.S.F., Avilez I.M., Inoue L.K., Moraes G. Metabolical changes induced by chronic phenol exposure in *Brycon cephalus* (Teleostei: Characidae) juveniles // *Comp. Biochem. Physiol.* – 2006. – Vol. 143. – No. 1. – P. 67-72.
36. Hori T.S.F., Avilez I.M., Iwama G.K., Johnson S.C., Moraes Gand Afonso L.O.B. Impairment of the stress response in *Brycon amazonicus* juveniles exposed to low concentrations of phenol // *Comp. Biochem. Physiol.* – 2008. – Vol. 147. – P. 416-423.

37. Ibrahim M. Experimental exposure of African catfish *Clarias Gariepinus* (Burchell, 1822) to phenol: Clinical evaluation, tissue alterations and residue assessment // *J. Adv. Res.* – 2012. – Vol. 3. – P. 177-183.
38. Igbinsola E.O., Odjadjare E. E., Chigor V.N., Igbinsola I.H., Emoghene A.O., Ekhaize F.O., Igiehon N.O., Idemudia O.G. Toxicological profile of chlorophenols and their derivatives in the environment: the public health perspective // *Sci. World J.* – 2013 – 11. Article ID 460215. <<http://dx.doi.org/10.1155/2013/460215>>
39. Kan H., Zhao F., Zhang X.X., Ren H., Gao S. correlations of gut microbial community shift with hepatic damage and growth inhibition of *Carassius auratus* induced by pentachlorophenol exposure // *Environ. Sci. Technol.* – 2015. – Vol. 49. – No. 19. – P. 11894-11902.
40. Kinch C.D., Ibhazehiebo K., Jeong J.H., Habibi H.R., Kurrasch D.M. Low-dose exposure to bisphenol A and replacement bisphenol S induces precocious hypothalamic neurogenesis in embryonic zebrafish // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2015. – Vol. 112. – No. 5. – P. 1475-1480.
41. Laing L.V., Viana J., Dempster E.L., Trznadel M, Trunkfield L.A., Uren Webster T.M., van Aerle R., Paull G.C., Wilson R.J., Mill J., Santos E.M. Bisphenol A causes reproductive toxicity, decreases dnmt1 transcription, and reduces global DNA methylation in breeding zebrafish (*Danio rerio*) // *Epigenetics.* – 2016. – Vol. 11. – No. 7. – P. 526-538.
42. Lewis S., Grimwood M., Comber S., Wroath A., Sutton A. Proposed environmental quality standards for phenol in water. – Environment Agency Rio House Waterside Drive Aztec West Almondsbury Bristol BS32 4UD, 1995. – 100 p.
43. Li F., Ji L., Luo Y., Oh K. Hydroxyl radical generation and oxidative stress in *Carassius auratus* liver as affected by 2,4,6-trichlorophenol // *Chemosphere.* – 2007. – Vol. 67. – No 1. – P. 13-19.
44. Li H., Zhang X., Qiu Q., An Z., Qi Y., Huang D., Zhang Y. 2,4 primary dichlorophenol induces apoptosis in hepatocytes of grass carp (*Ctenopharyngodon idella*) through mitochondrial pathway // *Aquat. Toxicol.* – 2013. – Vol. 140-141. – P. 117-122.
45. Limaye A., Kashyap R., Kapley A., Galande S., Purohit H., Dagainawala H., Taori G. Modulation of signal transduction pathways in lymphocytes due to sub-lethal toxicity of chlorinated phenol // *Toxicol. Letters* – 2008. – Vol. 179. – P. 23-28.
46. Liu W., Zhang X., Wei P., Tian H., Wang W., Ru S. Long-term exposure to bisphenol S damages the visual system and reduces the tracking capability of male zebrafish (*Danio rerio*) // *J. Appl. Toxicol.* – 2018. – Vol. 38 – No. 2. – P. 248-258.
47. López-Romero F., Zúñiga G., Martínez-Jerónimo F. Asymmetric patterns in the cranial skeleton of zebrafish (*Danio rerio*) exposed to sodium pentachlorophenate at different embryonic developmental stages // *Ecotoxicol. Environ. Safety.* – 2012. – Vol. 84. – P. 25-31.
48. Lubzens E., Young G., Bobe J., Cerdà J. Oogenesis in teleosts: how eggs are formed // *Gen. Compar. Endocrin.* – 2010. – Vol. 165. – No 3. – P. 367-389.
49. Luo Y., Shi H.H., Wang X.R., Ji L.L. Free radical generation and lipid peroxidation induced by 2,4-dichlorophenol in liver of *Carassius auratus* // *Huan Jing Ke Xue.* – 2005. – Vol. 26. – No 3. – P. 29-32.
50. Ma Y., Han J., Guo Y., Lam P., Wu R., Giesy J., Zhang X., Zhou B. Disruption of endocrine function in in vitro H295R cell-based and in in vivo assay in zebrafish by 2,4-dichlorophenol // *Aquat. Toxicol.* – 2011. – Vol. 106-107. – P. 173-181.
51. Michałowicz J., Duda W. Phenols – Sources and Toxicity // *Polish J. Environ. Stud.* – 2007. – Vol. 16. – No. 3. – P. 347-362.
52. Mishra A., Poddar A. N. Hematological changes in the Indian Murrel (*Channa punctatus* Bloch) in response to phenolic industrial wastes of the Bhilai Steel plant (Chhattisgarh, India) // *J. Res. Chem. Environ.* – 2011. – Vol. 1. – No. 2. – P. 83-91.
53. Monfared A.L., Salati A.P. Histomorphometric and biochemical studies on the liver of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) after exposure to sublethal concentrations of phenol // *Toxicol. Health.* – 2013. – Vol. 29. – No. 9. – P. 856-861.
54. Mortazavi S., Bakhtiari A.R., Sari A.E., Bahramifar N., Rahbarizadeh F. Occurrence of endocrine disruption chemicals (Bisphenol-A, 4-nonylphenol, and Octylphenol) in muscle and liver of common carp *Cyprinus carpio*, from Anzali wetland, Iran // *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* – 2013. – Vol. 90. – No. 5. – P. 578-584.
55. Ott M., Gogadze V., Orrenius, S., Zhivotovsky B. Mitochondria, oxidative stress and cell death // *Apoptosis.* – 2007. – Vol. 12. – P. 913-922.
56. Owens K.D., Baer K.N. Modifications of the topical Japanese medaka (*Oryzias latipes*) embryo larval assay for assessing developmental toxicity of pentachlorophenol and p, p'-dichlorodiphenyltrichloroethane // *Ecotoxicol. Environ. Safety.* – 2000. – Vol. 47. – P. 87-95.

57. Pepelko W., Gaylor D., Mukerjee D. Comparative toxic potency ranking of chlorophenols // *Toxicol. Indust. Health.* – 2005. – Vol. 21. – P. 93-111.
58. Roche H., Boge G. In vivo effects of phenolic compounds on blood parameters of a marine fish (*Dicentrarchus labrax*) // *Comp. Biochem. Physiol.* – 2000. – Vol. 125. – P. 345-353.
59. Roszell L.E., Anderson R.S. Inhibition of phagocytosis and superoxide production by pentachlorophenol in two leukocyte subpopulations from *Fundulus heteroclitus* // *Mar. Environ. Res.* – 1994. – Vol. 38. – P. 195-206.
60. Sannadurgappa D., Aladakatti R.H. Effect of phenol on oxygen consumption and bioaccumulation in different tissues of freshwater fish *Cyprinus carpio* // *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 21. – No. 1. – P. 1-14.
61. Shelley L., Balfry S., Ross P., Kennedy C. Immunotoxicological effects of a sub-chronic exposure to selected current-use pesticides in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) // *Aquat. Toxicol.* – 2009. – Vol. 92. – P. 95-103.
62. Tang T., Yang Y., Chen Y., Tang W., Wang F., Diao X. Thyroid disruption in zebrafish larvae by short-term exposure to bisphenol A, F // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2015. – Vol. 12. – No. 10. – P. 13069-13084.
63. Taysse L., Troutaud D., Khan N.A., Deschaux P. Structure-activity relationship of phenolic compounds (phenol, pyrocatechol and hydroquinone) on natural lymphocytotoxicity of carp (*Cyprinus carpio*) // *Toxicology.* – 1995. – Vol. 98. – P. 207-214.
64. Tokumoto T., Ishikawa K., Furusawa T., Ii S., Hachisuka K., Tokumoto M., Tsai H., Uchida S., Maezawa A. Sonophotocatalysis of endocrine-disrupting chemicals // *Mar. Environ. Res.* – 2008. – Vol. 66. – P. 372-377.
65. Tront J.M., Amos B.K., Loffler F.E., Saunders F.M. Activity of desulfitobacterium sp. strain Viet1 demonstrates bioavailability of 2,4-dichlorophenol previously sequestered by the aquatic plant *Lemna minor* // *Environ. Sci. Technol.* – 2006. – Vol. 40. – P. 529-535.
66. Wang X., Dong Q., Chen Y., Jiang H., Xiao Q., Wang Y., Li W., Bai C., Huang C., Yang D. Bisphenol A affects axonal growth, musculature and motor behavior in developing zebrafish // *Aquat Toxicol.* – 2013. – Vol. 142-143. – P. 104-113.
67. Xu T., Zhao J., Hu P., Dong Z., Li J., Zhang H., Yin D., Zhao Q. Pentachlorophenol exposure causes Warburg-like effects in zebrafish embryos at gastrulation stage // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 277. – No. 2. – P. 183-191.
68. Yu L.Q., Zhao G.F., Feng M., Wen W., Li K., Zhang P.W., Peng X., Huo W.J., Zhou H.D. Chronic exposure to pentachlorophenol alters thyroid hormones and thyroid hormone pathway mRNAs in zebrafish // *Environ. Toxicol. Chem.* – 2014. – Vol. 33. – No. 1. – P. 170-176.
69. Zaki M.S., Fawzi O.M., Shalaby S.I. Phenol toxicity affecting hematological changes in cat fish // *Life Sci. J.* – 2011. – Vol. 8. – No. 2. – P. 244-248.
70. Zha J., Wang Z., Schlenk D. Effects of pentachlorophenol on the reproduction of Japanese medaka (*Oryzias latipes*) // *Chemico-Biol. Interact.* – 2006. – Vol. 161. – P. 26-36.
71. Zhang X., Zha J., Li W., Yang L., Wang Z. Effects of 2,4-dichlorophenol on the expression of vitellogenin and estrogen receptor genes and physiology impairments in Chinese rare minnow (*Gobiocypris rarus*) // *Environ. Toxicol.* – 2008. – Vol. 23. – P. 694-701.
72. Zhao F., Jiang G., Wei P., Wang H., Ru S. Bisphenol S exposure impairs glucose homeostasis in male zebrafish (*Danio rerio*) // *Ecotoxicol Environ Saf.* – 2018. – Vol. 147. – P. 794-802.

REFERENCES

1. Alabaster J.S., Lloyd R. *Water quality criteria for freshwater fish*. London: Butterworths, FAO Publ., 1980, 297 p.
2. Bhandari R. K., Deem S. L., Holliday D. K., Jandegian C. M., Kassotis C. D., Nagel S. C., Tillitt D.E., Saal F.S. Effects of the environmental estrogenic contaminants bisphenol A and 17 α -ethinyl estradiol on sexual development and adult behaviors in aquatic wildlife species. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2015, 214: 195-214.
3. Brodeur J., Dixon D., Mckinley R. Inhibition of oxygen consumption by pentachlorophenol and tetrachloroguaiacol in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquat. Toxicol.* 2001, 54: 143-148.
4. Budavari S. *The Merck Index*, 13 ed. – NJ: Whitehouse station, Merck Co. Inc., 2011. doi: 10.4236/ns.2011.39194 3 807
5. Chen J., Jiang J., Zhang F., Yu H., Zhang J. Cytotoxic effects of environmentally relevant chlorophenols on L929 cells and their mechanisms. *Cell Biol. Toxicol.* 2004, 20: 183-196.
6. Cheng Y., Ekker M., Chan H. Relative developmental toxicities of pentachloroanisole and pentachlorophenol in a zebrafish model (*Danio rerio*). *Ecotoxicol. Environ. Safety.* 2015, 112: 7-14.
7. Clayton G.D., Clayton F.E. *Patty's industrial hygiene and toxicology*. New York: John Wiley and Sons Inc., 1994, 132 p.

8. Corrales J., Kristofco L.A., Steele W.B., Yates B.S., Breed C.S., Williams E.S., Brooks B.W. Global assessment of bisphenol a in the environment: Review and analysis of its occurrence and bioaccumulation. *J. Dose-Response*. 2015, 13: 1-29.
9. Daidoji T., Kaino T., Iwano H., Inoue H., Kurihara R., Hashimoto S., Yokota H. Down regulation of bisphenol A glucuronidation in carp during the winter pre-breeding season. *Aquat. Toxicol.* 2006, 77: 386-392.
10. De Felice F.G., Ferreira: S.T. Novel neuroprotective, neuritogenic and anti-amyloidogenic properties of 2, 4-dinitrophenol: the gentle face of Janus. *IUBMB Life*. 2006, 58: 185-191.
11. Duan Z., Lin Z., Zhu L., Kun Y., Zhu X. Individual and joint toxic effect of pentachlorophenol and bisphenol A on the development of zebrafish (*Danio rerio*) embryo. *Ecotoxicol. Environ. Safety*. 2008, 71: 774-780.
12. Fang Y., Gao X., Zhao F., Zhang H., Zhang W., Yang H., Lin B., Xi, Z. Comparative proteomic analysis of ovary for Chinese rare minnow (*Gobiocypris rarus*) exposed to chlorophenol chemicals. *J. Proteomics*. 2014, 110: 172-182.
13. Fang Q., Shi X., Zhang, L., Wang Q., Wang X., Guo, Y., Zhou B. Effect of titanium dioxide nanoparticles on the bioavailability, metabolism, and toxicity of pentachlorophenol in zebrafish larvae. *J. Hazard. Materials*. 2015, 283: 897-904.
14. Flerov B.A. *Ekologo-fiziologicheskie aspekty toksikologii presnovodnykh zivotnykh* (Ecological and physiological aspects of toxicology of freshwater animals). St. Petersburg: Nauka Publ., 1989, 144 p. (In Russian)
15. Flerova (Nazarova) E.A., Zobotkina E.A. [Toxic effect of sublethal concentrations of phenol and naphthalene on meso-nephros of silver crucian carp]. *Toksikologicheskii vestnik – Toxicological Herald*. 2012, 4: 49-51. (In Russian)
16. Flint S., Markle T., Thompson S., Wallace E. Bisphenol A exposure, effects, and policy: a wildlife perspective *J. Environ. Manag.* 2012, 104: 19-34.
17. Ford M.D., Delaney K.A., Ling L.J., Erickson T. *Clinical Toxicology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001, 753 p.
18. Gad N.S., Saad A.S. Effect of environmental pollution by phenol on some physiological parameters of *Oreochromis niloticus*. *Global Veterin.* 2008, 2: 312-319.
19. Guan Y., Gao J., Zhang Y., Chen S., Yuan C., Wang Z. Effects of bisphenol A on lipid metabolism in rare minnow *Gobiocypris rarus*. *Compar. Biochem. Physiol. C. Toxicol Pharmacol.* 2016, 179: 144-149.
20. Guo Y., Zhou B. Thyroid endocrine system disruption by pentachlorophenol: An in vitro and in vivo assay. *Aquat. Toxicol.* 2013, 142-143: 138-145.
21. Gupta S., Guha P., Majumder S., Pal P., Sen K., Chowdhury P., Chakraborty A., Panigrahi A.K., Mukherjee D. Effects of bisphenol A (BPA) on brain-specific expression of cyp19a1b gene in swim-up fry of *Labeo rohita*. *Comp. Biochem. Physiol.* 2018, 209: 63-71.
22. Hanson R., Dodoo D., Essumang D., Yankson K. The effect of some selected pesticides on the growth and reproduction of fresh water *Oreochromis niloticus*, *Chrysichthys nigrodigitatus* and *Clarias gariepinus*. *Bull. Environ. Contamin. Toxicol.* 2007, 79: 544-547.
23. Hayashi L., Sheth M., Young A., Kruger M, Wayman G.A., Coffin A.B. The effect of the aquatic contaminants bisphenol-A and PCB-95 on the zebrafish lateral line. *Neurotoxicology*. 2015, 46: 125-136.
24. Hori T., Avilez I.M., Inoue L.K., Moraes G. Metabolical changes induced by chronic phenol exposure in *Brycon cephalus* (Teleostei: Characidae) juveniles. *Compar. Biochem. Physiol.* 2006, 143: 67-72.
25. Hori T.S.F., Avilez I.M., Iwama G.K., Johnson S.C., Moraes Gand Afonso L.O.B. Impairment of the stress response in *Brycon amazonicus* juveniles exposed to low concentrations of phenol. *Compar. Biochem. Physiology*. 2008, 147: 416-423.
26. Ibrahim M. Experimental exposure of African catfish *Clarias Gariepinus* (Burchell, 1822) to phenol: Clinical evaluation, tissue alterations and residue assessment. *J. Adv. Res.* 2012, 3: 177-183.
27. Igbinsola E.O., Odjadjare E. E., Chigor V.N., Igbinsola I.H., Emoghene A.O., Ekhaike F.O., Igiehon N.O., Idemudia O.G. Toxicological profile of chlorophenols and their derivatives in the environment: the public health perspective. *Sci. World. J.* 2013, 11, Article ID 460215. <<http://dx.doi.org/10.1155/2013/460215>>
28. Kan H., Zhao F., Zhang X.X., Ren H., Gao S. correlations of gut microbial community shift with hepatic damage and growth inhibition of *Carassius auratus* induced by pentachlorophenol exposure. *Environ. Sci. Technol.* 2015, 49: 11894-11902.
29. Kinch C.D., Ibhazehiebo K., Jeong J.H., Habibi H.R., Kurrasch D.M. Low-dose exposure to bisphenol A and replacement bisphenol S induces precocious hypothalamic neurogenesis in embryonic zebrafish. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015, 112: 1475-1480.

30. Kulivatskaya E.A., Gracheva E.L., Chirkova V.V., Kuz'mina V.V. [Influence of phenol and its derivatives on glycosidase activity of fish intestine]. In: *Mat. IV mezhd. konf.: «Problemy patologii, immunologii i okhrany zdorov'ya ryb i drugikh gidrobiontov»*, Borok, 2015. (Proc. IV Intern. Conf.: Problems of pathology, immunology and protection of fish and other aquatic organisms, Borok, September 24-27, 2015). Yaroslavl: Filigran Publ., 2015, 317-324. (In Russian)
31. Kuz'mina V.V., Gracheva E.L., Tarleva A.F. [Effect of phenol and its derivatives on the activity of peptidases of the mucosa and chyme in fish]. *Problemy biologii productivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology*. 2015, 3: 59-67. (In Russian)
32. Kuz'mina V.V., Tarleva A.F., Gracheva E.L. [Influence of various concentrations of phenol and its derivatives on the activity of fish intestinal peptidases]. *Biologiya vnutrennikh vod - Biologiya vnutrennikh vod – Biology of Inland Waters*. 2017, 2: 104-111. (In Russian)
33. Laing L.V., Viana J., Dempster E.L., Trznadel M., Trunkfield L.A., Uren Webster T.M., van Aerle R., Paull G.C., Wilson R.J., Mill J., Santos E.M. Bisphenol A causes reproductive toxicity, decreases dnmt1 transcription, and reduces global DNA methylation in breeding zebrafish (*Danio rerio*). *Epigenetics*. 2016, 11: 526-538.
34. Lewis S., Grimwood M., Comber S., Wroath A., Sutton A. Proposed Environmental Quality Standards for Phenol in Water. *Environment Agency Rio House Waterside Drive Aztec West Almondsbury Bristol BS32 4UD*. 1995, 100 p.
35. Li F., Ji L., Luo Y., Oh K. Hydroxyl radical generation and oxidative stress in *Carassius auratus* liver as affected by 2,4,6-trichlorophenol. *Chemosphere*. 2007, 67: 13-19.
36. Li H., Zhang X., Qiu Q., An Z., Qi Y., Huang D., Zhang Y. 2,4 primary dichlorophenol induces apoptosis in hepatocytes of grass carp (*Ctenopharyngodon idella*) through mitochondrial pathway. *Aquat Toxicol*. 2013, 140-141: 117-122.
37. Limaye A., Kashyap R., Kapley A., Galande S., Purohit H., Dagainawala H., Taori G. Modulation of signal transduction pathways in lymphocytes due to sub-lethal toxicity of chlorinated phenol. *Toxicol. Letters*. 2008, 179: 23-28.
38. Liu W., Zhang X., Wei P., Tian H., Wang W., Ru S. Long-term exposure to bisphenol S damages the visual system and reduces the tracking capability of male zebrafish (*Danio rerio*). *J. Appl Toxicol*. 2018, 38: 248-258.
39. Lizenko E.I., Nefedova Z.A. [Influence of phenol and sulfate lye on the lipid composition of isolated fish lysosomes]. In: Sidorov V.S. (Ed.) *Sravnitel'naya biokhimiya ryb i ikh gel'mintov* (Comparative biochemistry of fish and their helminthes). Petrozavodsk: KF AN USSR Publ., 1977, P. 61-68.
40. López-Romero F., Zúñiga G., Martínez-Jerónimo F. Asymmetric patterns in the cranial skeleton of zebrafish (*Danio rerio*) exposed to sodium pentachlorophenate at different embryonic developmental stages. *Ecotoxicol. Environ. Safety*. 2012, 84: 25-31.
41. Lubzens E., Young G., Bobe J., Cerdà J. Oogenesis in teleosts: how eggs are formed. *Gen. Compar. Endocrin*. 2010, 165: 367-389.
42. Lukyanenko V.I. *Toksikologiya ryb* (Toxicology of fish). Moscow: Pishchevaya promyshlennost Publ., 1967, 139.
43. Lukyanenko V.I. *Obshchaya ikhtiotoksikologiya* (General Ichthyotoxicology). Moscow: Legkaya i pishchevaya promyshlennost Publ., 1983, 320 p. (In Russian)
44. Luo Y., Shi H.H., Wang X.R., Ji L.L. Free radical generation and lipid peroxidation induced by 2,4-dichlorophenol in liver of *Carassius auratus*. *Huan Jing Ke Xue*. 2005, 26(3): 29-32.
45. Ma Y., Han J., Guo Y., Lam P. et al. Disruption of endocrine function in in vitro H295R cell-based and in vivo assay in zebrafish by 2,4-dichlorophenol. *Aquat. Toxicol*. 2011, 106-107: 173-181.
46. Matei V.E. [Influence of sub-toxic concentrations of phenol on conditioned reflex activity of guppies]. *Gidrobiologicheskii zhurnal - Hydrobiol. J*. 1970, 6: 100-103. (In Russian)
47. Matei V.E. *Vysshaya nervnaya deyatel'nost' i gipotalamicheskaya neurosekreziya guppi pri toksicheskikh vozdeistviyakh* (Higher nervous activity and hypothalamic neurosecretion of guppies under toxic impacts). Extended Abstract of Diss. Cand. Sci. Biol., Leningrad: State University, 1973, 23 p.
48. Michałowicz J., Duda W. Phenols – Sources and Toxicity. *Polish J. Environ. Stud*. 2007, 16: 347-362.
49. Mikryakov V.R., Balabanova P.V., Zabotkina E.A., Lapirova T.B., Popov A.V., Silkina N.I. *Reaktsiya immunnogo sistema ryb na zagryaznenie vody toksikantami i zakislenie sredy* (Reaction of the immune system of fish to water pollution by toxicants and acidification of the environment). Moscow: Nauka Publ., 2001, 126 p.
50. Mishra A., Poddar A. N. Hematological changes in the Indian Murrel (*Channa punctatus* Bloch) in response to phenolic industrial wastes of the Bhilai Steel plant (Chhattisgarh, India). *J. Res. Chem. Environ*. 2011, 1(2): 83-91.

51. Monfared A.L., Salati A.P. Histomorphometric and biochemical studies on the liver of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) after exposure to sublethal concentrations of phenol. *Toxicol. Health.* 2013, 29: 856-861.
52. Mortazavi S., Bakhtiari A.R., Sari A.E., Bahramifar N., Rahbarizadeh F. Occurrence of endocrine disruption chemicals (bisphenol-A, 4-nonylphenol, and octylphenol) in muscle and liver of *Cyprinus carpio* common, from Anzali wetland, Iran. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 2013, 90: 578-584.
53. Ott M., Gogadze V., Orrenius, S., Zhivotovsky B. Mitochondria, oxidative stress and cell death. *Apoptosis.* 2007, 12: 913-922.
54. Owens K.D., Baer K.N. Modifications of the topical Japanese medaka (*Oryzias latipes*) embryo larval assay for assessing developmental toxicity of pentachlorophenol and p, p'-dichlorodiphenyltrichloroethane. *Ecotoxicol. Environ. Safety.* 2000, 47: 87-95.
55. Pepelko W., Gaylor D., Mukerjee D. Comparative toxic potency ranking of chlorophenols. *Toxicol. Indust. Health.* 2005, 21: 93-111.
56. Roche H., Boge G. In vivo effects of phenolic compounds on blood parameters of a marine fish (*Dicentrarchus labrax*). *Comp. Biochem. Physiol.* 2000, 125: 345-353.
57. Roszell L.E., Anderson R.S. Inhibition of phagocytosis and superoxide production by pentachlorophenol in two leukocyte subpopulations from *Fundulus heteroclitus*. *Mar. Environ. Res.* 1994, 38: 195-206.
58. Sannadurgappa D., Aladakatti R.H. Effect of phenol on oxygen consumption and bioaccumulation in different tissues of freshwater fish *Cyprinus carpio*. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2010, 21: 1-14.
59. Shelley L., Balfry S., Ross P., Kennedy C. Immunotoxicological effects of a sub-chronic exposure to selected current-use pesticides in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquat. Toxicol.* 2009, 92: 95-103.
60. Tang T., Yang Y., Chen Y., Tang W., Wang F., Diao X. Thyroid disruption in zebrafish larvae by short-term exposure to bisphenol A, F. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2015, 12: 13069-13084.
61. Taysse L., Troutaud D., Khan N.A., Deschaux P. Structure-activity relationship of phenolic compounds (phenol, pyrocatechol and hydroquinone) on natural lymphocytotoxicity of carp (*Cyprinus carpio*). *Toxicology.* 1995, 98: 207-214.
62. Tokumoto T., Ishikawa K., Furusawa T., Ii S., Hachisuka K., Tokumoto M., Tsai H., Uchida S., Maezawa A. Sonophotocatalysis of endocrine-disrupting chemicals. *Mar. Environ. Res.* 2008, 66: 372-377.
63. Tolkacheva V.V. *Analiz toksichnosti stochnykh vod metodom biotestirovaniya* (Analysis of toxicity of sewage by the method of biotesting). Extended Abstract of Diss. Cand. Sci. Biol., Omsk State Pedagogical University, 2004, 18 p.
64. Tront J.M., Amos B.K., Loffler F.E., Saunders F.M. Activity of *Desulfitobacterium* sp. strain Viet1 demonstrates bioavailability of 2,4-dichlorophenol previously sequestered by the aquatic plant *Lemna minor*. *Environ. Sci. Technol.* 2006, 40: 529-535.
65. Veselov E.A. [The toxic effect of phenols on fish and aquatic invertebrates]. *Uchenye zapiski PGU - Scientific notes of Petrozavodsk State University Science Proceeding.* 1957, 7: 171-196. (In Russian)
66. Wang X., Dong Q., Chen Y., Jiang H., Xiao Q., Wang Y., Li W., Bai C., Huang C., Yang D. Bisphenol A affects axonal growth, musculature and motor behavior in developing zebrafish. *Aquat Toxicol.* 2013, 142-143: 104-113.
67. Xu T., Zhao J., Hu P., Dong Z., Li J., Zhang H., Yin D., Zhao Q. Pentachlorophenol exposure causes Warburg-like effects in zebrafish embryos at gastrulation stage. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2014, 277: 183-191.
68. Yu L.Q., Zhao G.F., Feng M., Wen W., Li K., Zhang P.W., Peng X., Huo W.J., Zhou H.D. Chronic exposure to pentachlorophenol alters thyroid hormones and thyroid hormone pathway mRNAs in zebrafish. *Environ. Toxicol. Chem.* 2014, 33: 170-176.
69. Zaki M.S., Fawzi O.M., Shalaby S.I. Phenol toxicity affecting hematological changes in cat fish. *Life Science Journal.* 2011, 8: 244-248.
70. Zha J., Wang Z., Schlenk D. Effects of pentachlorophenol on the reproduction of Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Chemico-Biol. Interact.* 2006, 161: 26-36.
71. Zhang X., Zha J., Li W., Yang L., Wang Z. Effects of 2,4-dichlorophenol on the expression of vitellogenin and estrogen receptor genes and physiology impairments in Chinese rare minnow (*Gobiocypris rarus*). *Environ. Toxicol.* 2008, 23: 694-701.
72. Zhao F., Jiang G., Wei P., Wang H., Ru S. Bisphenol S exposure impairs glucose homeostasis in male zebrafish (*Danio rerio*). *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2018, 147: 794-802.

**Reaction of various systems in fish organisms
to phenol and its derivatives: a review**

¹Tarleva A.F., ¹Sheptitskii V.A., ²Ku'zmina V.V.

¹*Shevchenko Pridniestrian State University, 3300, Tiraspol, Moldova;*

²*Papanin Institute for Biology of Inland Waters RAS, 152742, Borok, Yaroslavl oblast,
Russian Federation*

ABSTRACT. Under natural conditions, phenols are formed in the process of metabolism of aquatic organisms, as well as in the biochemical decay and transformation of organic substances in water and bottom sediments. At higher concentrations, phenol and, especially, its derivatives become hazardous to living organisms. The toxicity of phenols increases in the series: pyrogallol, resorcinol, phenol, cresols, xylenols, nitrophenols, naphthols, hydroquinone, chlorophenols. A particularly significant amount of phenol and its derivatives is supplied to water bodies and waterways with sewage from the pulp and paper, woodworking, chemical, oil and metallurgical industries. However, despite the wide distribution of phenols in aquatic environments, their concentration rarely reaches the level of acute toxicity. In this regard, hydrobionts are more exposed to the risk of chronic exposure. The review contains data on the reaction of fish from natural ecosystems, as well as model fish species (*Danio rerio* zebrafish, *Carassius auratus* silver crucian carp) to the chronic effects of phenol and its derivatives. Particular attention is paid to the effects of phenol, chlorophenols, nitrophenols and dinitrophenols. Data are given on the properties, as well as the accumulation of phenol and some of its derivatives in the fish body. The influence of phenol and its derivatives on the structure of organs and tissues, the physiological and biochemical status, as well as the embryonic development of fish, is considered. Information on the effect of phenol and its derivatives on various systems of the fish organism is systematized: nervous, endocrine, immune, reproductive and digestive. The mechanisms of the toxic effect of phenol and its derivatives are described.

Keywords: fish, ecotoxicology, phenol derivatives, physiological and biochemical effects

Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh – Problems of Productive Animal Biology, 2018, 4: 27-44

Поступило в редакцию: 6.09.2018

Получено после доработки: 20.09.2018

Тарлева Анастасия Федоровна, асп.;

Шептицкий Владимир Александрович, д.б.н., проф.;

Кузьмина Виктория Вадимовна, д.б.н., проф., 8(485)472-45-26; vkuzmina@ibiw.yaroslavl.ru