

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ НЕЙРОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НЕЙРОТРОПНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

© 2020 г. ¹Н. В. Зайцева, ¹⁻³М. А. Землянова, ¹Ю. В. Кольдибекова, ¹Е. В. Пескова

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь; ²ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», г. Пермь; ³ФГБОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», г. Пермь

Воздействие нейротропных химических веществ (бензол, толуол, ксилол, алюминий, марганец, никель и другие) в результате загрязнения объектов окружающей среды может усугублять немодифицируемые (отягощенная наследственность) и модифицируемые (внутриутробные инфекции в период беременности, родов и первой недели жизни ребёнка) факторы поражения центральной нервной системы. Обзор посвящен некоторым аспектам развития негативных эффектов при воздействии бензола, алюминия, марганца, никеля и меди. Представлены современные данные международных и национальных исследований, посвященных изучению аспектов развития токсического действия нейротоксикантов. Рассматриваются отдельные звенья развития патологических процессов, а именно нарушение генерации, проведения и передачи нервного импульса, нейрогенеза в результате активации окислительных процессов, потенцирования эксайтотоксичности, синаптической дисфункции и нейровоспаления. Детально описывается развитие нейротоксических эффектов. Показано, что при воздействии бензола формируется эффект в виде нарушения синаптической передачи нервного импульса, связанного с развитием окислительного стресса в нервной ткани. Оксиды марганца и алюминия способны обуславливать прямое цитотоксическое повреждение нейронов с последующим формированием нейровоспалительного ответа и нарушением процесса нейрогенеза. Механизм развития синаптической дисфункции может быть связан с действием ионов алюминия, цинка, железа и меди. Представленные обобщенные материалы об этиопатогенетическом действии нейротропных химических веществ позволяют расширить научные представления о механизмах токсического воздействия экзогенных химических факторов окружающей среды на центральную нервную систему.

Ключевые слова: центральная нервная система, нейротропные химические вещества, механизмы нейротоксичности

DEVELOPMENT OF NEUROTOXIC EFFECTS OF NEUROTROPIC CHEMICALS

¹N. V. Zaitseva, ¹⁻³M. A. Zemlianova, ¹Yu.V. Koldibekova, ¹E. V. Peskova

¹Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm;

²Perm State National Research University, Perm; ³Perm National Research Polytechnic University, Perm, Russia

Exposure to neurotropic chemicals (benzene, toluene, xylene, aluminum, manganese, nickel, etc.) as a result of environmental pollution can exacerbate unmodifiable (burdened heredity) and modifiable (intrauterine infections during pregnancy, childbirth and the first week of a child's life) damage factors of central nervous system. The review considers some aspects of the development of negative effects when exposed to benzene, aluminum, manganese, nickel and copper. The present-day data of international and national studies devoted to the study of this problem in terms of the development of the toxic action of neurotoxicants are presented. The individual links of the development of pathological processes are considered, namely, violation of the generation, conduction and transmission of nerve impulses, neurogenesis as a result of activation of oxidative processes, potentiation of excitotoxicity, synaptic dysfunction and neuro-inflammation. The review provides a detailed description of the development of neurotoxic effects. It is shown that when exposed to benzene, an effect is formed in the form of a violation of the synaptic transmission of the nerve impulse associated with the development of oxidative stress in the nervous tissue. Manganese and aluminum oxides are capable of causing direct cytotoxic damage to neurons, followed by the formation of a neuroinflammatory response and disruption of the process of neurogenesis. The mechanism of development of synaptic dysfunction may be associated with the action of aluminum ions, zinc, iron and copper. The presented generalized materials on the etiopathogenetic effect of neurotropic chemicals allow to expand the scientific understanding of the mechanisms of the toxic effects of exogenous chemical environmental factors on the central nervous system.

Key words: central nervous system, neurotropic chemicals, neurotoxicity mechanisms

Библиографическая ссылка:

Зайцева Н. В., Землянова М. А., Кольдибекова Ю. В., Пескова Е. В. Некоторые аспекты развития нейротоксических эффектов при воздействии нейротропных химических веществ // Экология человека. 2020. № 3. С. 47–53.

For citing:

Zaitseva N. V., Zemlianova M. A., Koldibekova Yu. V., Peskova E. V. Development of Neurotoxic Effects of Neurotropic Chemicals. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2020, 3, pp. 47-53.

Согласно Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года, утвержденной распоряжением Правительства РФ от 28 декабря 2012 г. № 2580-р, одним из приоритетных направлений является профилактика заболеваний

центральной и периферической нервной системы с целью улучшения показателей заболеваемости, смертности, увеличения продолжительности и качества жизни трудоспособного населения.

Мировая статистика показывает неуклонный рост

числа заболеваний нервной системы, относимых вследствие своей распространенности и тяжести последствий к категории социально значимых, это сосудистые заболевания мозга, рассеянный склероз, в том числе и нейродегенеративные заболевания. Так, согласно ориентировочным оценкам среди взрослого населения болезнью Альцгеймера в мире страдают около 20 млн человек, болезнью Паркинсона — 6 млн, причем к 2040 году прогнозируется удвоение этих цифр [17]. Экспертами ВОЗ и отечественными исследователями отмечается большой удельный вес неврологических заболеваний у детей (от 9,0 до 45,2 %), а именно поражений центральной нервной системы (детский церебральный паралич), синдрома дефицита внимания, трудностей развития, поведения, обучения [7], которые в дальнейшем могут привести к росту числа нейродегенеративных заболеваний в период трудоспособного возраста.

Причинами поражений центральной нервной системы (ЦНС) у детей могут являться немодифицируемые факторы (например, отягощенная наследственность) и модифицируемые — такие как внутриутробные инфекции в период беременности, родов и первой недели жизни ребёнка. Именно модифицируемые факторы определяют значительное увеличение частоты заболеваний нервной системы. Химические факторы окружающей среды, обладающие тропностью к ЦНС (бензол, толуол, ксилолы, алюминий, марганец, никель и др.), могут усугублять нейротоксическое действие как немодифицируемых, так и модифицируемых факторов. Анализ заболеваемости населения сельских территорий в зоне влияния выбросов ряда промышленных производств (металлургических, нефтеперерабатывающих, химии органического синтеза) свидетельствует о превышении в 1,3–2,0 раза уровня первичной заболеваемости и неблагоприятной динамики по сравнению со среднероссийскими показателями у детей болезней нервной системы (в виде астеновегетативного и астеноневротического синдромов, синдрома дефицита внимания и др.) [9]. Следовательно, особого внимания требуют обратимые химические факторы среды обитания, управляя которыми можно существенно снизить их негативную составляющую в виде роста заболеваемости болезнями ЦНС [12]. Степень воздействия нейротропных химических веществ варьирует в зависимости от дозы, путей поступления и продолжительности экспозиции [1, 5].

В настоящем обзоре представлены современные данные международных и национальных исследований, посвященных изучению механизмов воздействия нейротропных химических соединений на процесс нарушения синаптической передачи нервного импульса, повреждения нейронов, что позволит повысить эффективность профилактики в отношении заболеваний ЦНС для снижения заболеваемости и смертности, повышения качества и продолжительности жизни населения в трудоспособном возрасте.

Действие химических веществ, приводящее к неблагоприятным изменениям структуры или функции

центральной и периферической нервной системы, проявляется в виде нейротоксичности. Функциональные нейротоксические эффекты включают изменения в соматических, вегетативных, сенсорных, моторных, когнитивных функциях нервной системы. Структурные нейротоксические эффекты определяются как нейроанатомические изменения на любом уровне организации нервной системы (нейрохимический, анатомический, физиологический, поведенческий) [22]. На нейрохимическом уровне химический агент способен ингибировать синтез макромолекулы или трансмиттера, изменять поток ионов через клеточные мембраны, предотвращать высвобождение нейротрансммиттера из синапса. На анатомическом уровне могут возникать изменения в клеточном теле, аксоне или миелиновой оболочке. На физиологическом уровне химическое вещество может влиять на пороги нервной активации или скорость нейротрансмиссии. На поведенческом уровне происходят значительные изменения в ощущениях зрения, слуха, осязания; в рефлексных и моторных функциях, в когнитивных функциях (обучение, память, внимание) [22].

Механизм токсического действия нейротропных химических соединений различен в зависимости от химической природы конкретного вещества, но имеются схожие звенья патогенеза, как, например, при развитии нейродегенеративных заболеваний. Данные звенья включают нарушение процессов генерации, проведения и передачи нервного импульса посредством астроцит-зависимого усиления окислительного стресса, потенцирования эксайтотоксичности, синаптической и нейроваскулярной дисфункции, нейровоспаления и гибели нейронов [42].

Механизм формирования нейротоксического эффекта в виде нарушения генерации, проведения и передачи нервного импульса при экспозиции таких нейротропных веществ, как ароматические углеводороды (бензол, ксилолы и др.), связан с усилением окислительного стресса в нервной ткани [42]. В силу своей химической природы и высокой реакционной способности в ходе биологического окисления ароматических углеводородов, например бензола, образуются агрессивные метаболиты (ареноксиды), формирующие ковалентные связи с нуклеофильными структурами клеток (белками, сульфгидрильными группами, нуклеиновыми кислотами), активирующие перекисное окисление липидов биологических мембран нейронов, что вызывает вторичные необратимые повреждения белков и нуклеотидов. Это приводит к нарушению целостности клеточной мембраны нейронов и индуцирует гибель клеток путем апоптоза и некроза [39]. Интенсивная генерация активных форм кислорода может стимулировать дополнительное повреждение нервной ткани через сверхэкспрессию индуцибельной (iNOS) и нейрональной (nNOS) синтаза оксида азота, что сопровождается продукцией NO^{\cdot} , который при взаимодействии с супероксид-анион радикалом ($\text{O}_2^{\cdot-}$) генерирует пероксинитрит-анион (ONOO^-) [4]. Изменения в белковой экспрессии

или несколько белков в синапсе могут привести к функциональной модификации синапсов, влиять на синтез или деградацию белка, его функцию [14, 30].

Прямое цитотоксическое повреждение нейронов способны оказывать такие нейротропные химические вещества, как переходные металлы в соединении с кислородом (оксиды марганца и алюминия). Следствием нарушения целостности мембран является потенцирование эксайтотоксичности, стимуляция нейровоспалительного ответа, нарушение глиального кальциевого гомеостаза, дисфункция нейрогенеза [42]. В ряде исследований показано, что соединения алюминия и марганца в микро- и наноразмерном состоянии проникают с помощью специфических трансферриновых рецепторов, кальциевых каналов через гематоэнцефалический барьер и необратимо накапливаются в ядрах нейронов головного мозга и астроцитов (нейроглиальные клетки) [8, 16, 29, 32]. Причем частицы наноразмера по сравнению с микродисперсными аналогами способны в большей степени преодолевать гематоэнцефалический барьер [33, 47, 48]. Кроме того, в результате разрушения билипидного слоя мембран может активироваться процесс перекисного окисления липидов.

Ионы алюминия и марганца, содержащиеся в нервной ткани, активно вступают в реакцию с пероксидом водорода, образуя при этом более токсичные гидроксильные и пергидроксильные радикалы ($\text{OH}\cdot$, $\text{HO}_2\cdot$), тем самым вызывают повреждение мембран дофаминэргических нейронов [33, 46, 47] и нарушают защитную функцию гематоэнцефалического барьера [3, 16, 29]. При этом вновь усиливается проникновение и накопление ионов алюминия и марганца в клетках головного мозга [4, 23, 24]. Данный эффект у нанодисперсных частиц металлов более выражен по сравнению с действием микродисперсных частиц в связи с их большей удельной площадью поверхности [6]. Инициацию окислительного процесса у самцов крыс линии Sprague Dawley при ежедневном однократном внутрибрюшинном введении нано- и микрочастиц оксида алюминия доказывает достоверное увеличение концентрации малонового диальдегида и достоверное снижение концентрации глутатиона, супероксиддисмутазы и каталазы относительно контроля [37, 38]. По данным ряда работ [20, 41, 44] установлено усиление каталитической генерации активных форм кислорода, выявленное в альвеолярных эпителиальных клетках человека после 24-часовой экспозиции наночастицами оксида марганца [20], при этом увеличивается уровень внеклеточной и внутриклеточной окисленной формы глутатина (GSSG) на 30 и 80 % соответственно [44]. Наночастицы оксида марганца (IV) размером до 30 нм при ингаляционном воздействии способны проникать внутрь нейроноподобных клеток РС-12 головного мозга по обонятельному нерву [18], накапливаться в клетках головного мозга — астроцитах [31, 36]. При этом наблюдается незначительное угнетение митохондриальной деятельности, происходит дозоза-

висимое уменьшение концентрации дофамина и его метаболитов: дигидроксифенилуксусной кислоты и гомованилиновой кислоты. Данный процесс сопровождается многократным увеличением активных форм кислорода [41, 47] и проявляется у экспериментальных животных нейродегенеративными нарушениями уже через 2–3 недели экспозиции [18, 35], активацией протеолитического расщепления, опосредованного каспазой-3 и протеинкиназой Сδ (ферменты, участвующие в процессах апоптоза, некроза и воспалительных процессах), а также активацией цикла фосфорилирования [25, 33, 34, 47]. При повышении концентрации частиц линейно повышается уровень р38 мутаген активной протеинкиназы, запускающей апоптотический механизм преждевременной клеточной гибели [15]. В обонятельной луковице, лобной коре, среднем мозге и полосатом теле в два раза увеличивается экспрессия гена фактора некроза опухоли-α [18]. При длительном ингаляционном воздействии наночастиц оксида марганца (III, IV) выявлена зависящая от времени активация белка трансферрина в дофаминэргических нервных клетках, а также структурные изменения в белках Beclin 1 и LC3, что, в свою очередь, может указывать на потенциальную активацию процесса аутофагии [41].

В результате экспериментальных исследований ряда российских ученых по оценке патоморфологических изменений тканей внутренних органов крыс, получавших при многократном (90 дней) внутрижелудочном введении нанодисперсный оксид марганца в дозе 1/500 LD50 (260 мг/кг массы тела/сутки) установлены морфологические изменения структуры тканей головного мозга [6]. В коре больших полушарий и мозжечке выявлено резкое полнокровие сосудов с диapedезом эритроцитов и формирование очаговых кровоизлияний, очаги демиелинизации нервных волокон [6].

Механизм развития синаптической дисфункции может быть связан с действием ионов таких металлов, как алюминий, цинк, железо и медь. Перечисленные металлы обладают способностью влиять на олигомеризацию и конформационные изменения β-амилоида за счет образования поперечных сшивок [4]. Данный пептид может образовывать так называемые амилоидные бляшки, состоящие из нейрофибриллярных сплетений пептида, свёрнутого в виде β-складки, что приводит к повышению гидрофобности окружающего пространства, уменьшению плотности пре- и постсинаптической мембраны, свидетельствующим о нарушении функции синапсов (синтез, транспорт и депонирование медиаторов) [4]. Накоплению белка в форме нейрофибрилл приводит к возникновению локальных изменений в нейрональных структурах, связанных с дегенерацией нейронов [14, 30].

Процесс нарушения синаптической передачи нервного импульса связан с повреждением мембран астроцитов и самопроизвольным высвобождением нейротрансмиттеров (ацетилхолин, глутаминовая кислота, гамма-аминомасляная кислота, D-серин

и др.), регулирующих возбудимость нейронов [13]. Данный процесс обычно сопровождается гиперактивацией глутаматных NMDA-рецепторов, способствуя увеличению концентрации кальция в цитозоле и запуску кальций-зависимых механизмов клеточной дегенерации [11, 28]. Об этом свидетельствуют результаты исследований, показывающие, что воздействие марганца изменяет уровни глутаминовой кислоты и гамма-аминомасляной кислоты в крови крыс [19]. Кроме того, алюминий, являясь неконкурентным ингибитором активности холинэстеразы, способен нарушать холинэргическую передачу нервного импульса [40, 50].

Еще одним механизмом воздействия нейротропных химических веществ, таких как марганец и никель, является их способность вызывать нейровоспаление. В воспалительной реакции ЦНС участвуют клетки микроглии и астроциты [2]. Микроглия — это резидентные макрофаги мозга, участвующие в запрограммированной элиминации нервных клеток. Активация микроглии в ответ на воздействие нейротропных химических веществ сопровождается повышением экспрессии генов и активности белков, стимулирующей продукцию провоспалительных цитокинов, индукцией экспрессии молекул адгезии (интегрины, селектины, кадгерин), активацией протеаз и ферментов (индуцибельная NO-синтаза, НАД(Ф)Н-оксидаза, миелопероксидаза) [10, 26]. Астроциты в физиологических условиях обеспечивают контакт глия — нейрон, поддерживают ионный гомеостаз, удаляют избыток нейромедиаторов, секретируют нейротрофные факторы, а также осуществляют стабильное функционирование гематоэнцефалического барьера. В ответ на иммунологические факторы астроциты также активируются, в результате чего повышается экспрессия специфических белков (фибрилярный кислый белок глии, фактор роста нейронов), секреция провоспалительных цитокинов и нейротрофных факторов. В результате развития нейровоспаления ингибируется образование новых нейронов в интактной мозговой ткани [37, 38, 47]. В работе ряда авторов [8] показано, что в результате экспериментальных исследований лабораторных животных (крыс линии Wistar), получавших марганец с питьевой водой, концентрация которого превышает допустимые значения, установлено увеличение в 2–3 раза уровня мРНК провоспалительных цитокинов (IL-1 β и TNF- α) и уровня мРНК IBA-1 (маркера активированной микроглии) в стриатуме животных (полосатое тело конечного мозга) относительно контрольных значений. Эти данные являются косвенным подтверждением развития воспалительного процесса в стриатуме. Кроме этого в клетках стриатума обнаружен повышенный уровень мРНК m- и μ - кальпаинов (в 4 и в 5 раз соответственно по сравнению с контролем) — кальций-зависимых внутриклеточных протеаз, активирующихся при наличии нейродегенеративного процесса [8].

Дисфункция нейрогенеза может быть вызвана действием марганца. Ключевую роль в данном процессе

играют нейротрофины — семейство секретируемых факторов роста, которые поддерживают рост, дифференциацию и выживаемость нейронов, содействуют синаптической пластичности в развивающихся и взрослых нервных системах, что имеет решающее значение для процессов памяти и регенерации [21, 43, 45]. Нейротрофический фактор BDNF представляет собой нейротрофин, который преимущественно экспрессируется в мозге и участвует в пролиферации, дифференцировке, созревании и выживании различных типов нейронов [43, 49]. Нейротрофин-3 (NT-3) также является членом семейства нейротрофинов, который экспрессируется в нескольких органах, включая мозг, и регулирует пролиферацию, дифференцировку и выживание нейронов. Экспрессия и секреция BDNF и NT-3 тесно связаны с развитием синапсов и их пластичностью [43]. В лабораторных исследованиях воздействия марганца на развитие нервной системы у крыс и мышей установлено увеличение концентрации марганца в головном мозге, что связывают с усилением аберрации в нейрогенезе гиппокампа [27]. Обнаружено, что воздействие марганца на родительскую линию мышей влияет на нейрогенез последующего поколения даже после прекращения воздействия нейротропного вещества. Наблюдался устойчивый рост популяции незрелых ГАМК-эргических интернейронов, синтезирующих рилин (гликопротеин внеклеточного матрикса), играющий ключевую роль в миграции и позиционировании нейронов во время развития мозга [27].

В настоящее время привлекает внимание достаточно широкий спектр химических веществ (бензол, ксилолы, марганец, алюминий, медь, никель), обладающих нейротоксическим действием на центральную нервную систему. Механизм действия большинства нейротропных химических веществ может реализовываться через нарушение процессов нейрогенеза, проведение нервного импульса, синаптическую дисфункцию, нейровоспаление и гибель нейронов. Накопленный объем данных о механизмах нейротоксического действия химических веществ требует в дальнейшем систематизации и переработки информации о биомаркерах нейротоксических эффектов. Актуальным является поиск и инвентаризация нейроспецифических белков, так называемых омик-маркеров, организма. Исследование их структуры, функций и выявление белковых взаимодействий позволяют судить о развитии предпатологических состояний до наступления масштабных функциональных изменений и развития болезни, возникших в результате неблагоприятного воздействия нейротропных химических веществ. Установленные омик-маркеры представляют собой принципиально новые молекулярные биологические маркеры, использование которых является перспективным и может привести к разработке инновационных методов ранней диагностики заболеваний нервной системы, ассоциированных с воздействием нейротропных химических соединений, своевременному выявлению «групп риска», под-

верженных воздействию нейротропных химических факторов и повышению эффективности профилактических мероприятий.

Однако основной проблемой при оценке воздействия нейротропных химических соединений на звенья патологических процессов становления нейротоксических эффектов является трудность в обосновании, что выявленные эффекты ассоциированы именно с воздействием экзогенных химических факторов. Это указывает на необходимость дальнейшего изучения данного вопроса.

Возможным выходом из сложившейся ситуации является комплексный подход к количественной оценке степени ассоциированности развития нейротоксического эффекта с длительной экспозицией химического соединения, обладающего нейротропным действием [5]. При этом необходимо учитывать количественное содержание химического вещества в биосреде, использовать весь комплекс установленных биомаркеров без исключения, моделировать зависимости вероятности отклонения биомаркера относительно физиологической нормы от концентрации исследуемого нейротропного вещества.

Авторство

Зайцева Н. В. участвовала в аналитическом обобщении материала, утвердила присланную в редакцию рукопись; Землянова М. А. внесла существенный вклад в концепцию и дизайн статьи, участвовала в аналитическом обобщении материала, переработала содержание статьи, утвердила присланную в редакцию рукопись; Кольдибекова Ю. В. участвовала в поиске и анализе данных, подготовила первый вариант статьи, переработала содержание статьи; Пескова Е. В. участвовала в поиске и анализе данных, подготовила первый вариант статьи.

Зайцева Нина Владимировна — ORCID 0000-0003-2356-1145; SPIN 7036-3511

Землянова Марина Александровна — ORCID 0000-0002-8013-9613; SPIN 4308-0295

Кольдибекова Юлия Вячеславовна — ORCID 0000-0002-3924-4526; SPIN 3266-3094

Пескова Екатерина Владимировна — ORCID 0000-0002-8050-3059; SPIN 8058-5114

Список литературы / References

1. Аманжол И. А., Аманбекова А. У., Баттакова Ш. Б., Омирбаева С. М., Ибраева Л. К., Аманбеков У. А., Шпаков А. Е., Ажиметова Г. Н., Сейлханова Ж., Фазылова М-Д. А., Миянова Г. А. Современные проблемы экологически зависимых заболеваний населения урбанизированных территорий. Караганда, 2012. 200 с.

Amanzhol I. A., Amanbekova A. U., Battakova Sh. B., Omirbaeva S. M., Ibraeva L. K., Amanbekov U. A., Shpakov A. E., Azhimetova G. N., Sejlhanova Zh., Fazylova M-D. A., Miyanova G. A. *Sovremennye problemy ekologicheskii zavisimykh zabolovaniy naseleniia urbanizirovannykh territorii* [Modern problems of environmentally dependent diseases of the population in urban areas]. Karaganda, 2012, 200 p. [In Russian]

2. Бондаренко В. М. Воспаление и нейродегенеративные изменения в развитии хронической патологии центральной

нервной системы // Медицинский вестник Юга России. 2011. № 4. С. 3–7.

Bondarenko V. M. Inflammation and neurodegenerative changes in development of the chronic pathology of the central nervous system. *Meditsinskii vestnik Juga Rossii* [Medical Herald of the South of Russia]. 2011, 4, pp. 3-7. [In Russian]

3. Васенина Е. Е., Левина О. С. Окислительный стресс в патогенезе нейрогенеративных заболеваний: возможности терапии // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2013. № 3–4. С. 39–46.

Vasenina E. E., Levina O. S. Oxidizing stress in patogeneza of neurodegenerate diseases: possibilities of therapy. *Sovremennaiia terapiia v psikhiatrii i neurologii* [Modern Therapy in Psychiatry and Neurology]. 2013, 3-4, pp. 39-46. [In Russian]

4. Дубинина Е. Е., Шедрина Л. В., Незнанов Н. Г., Залуцкая Н. М., Захарченко Д. В. Окислительный стресс и его влияние на функциональную активность клеток при болезни Альцгеймера // Биомедицинская химия. 2015. Т. 61, № 1. С. 57–69.

Dubinina E. E., Shchedrina L. V., Neznanov N. G., Zaluckaja N. M., Zaharchenko D. V. Oxidative stress and its effect on cells functional activity of alzheimer's disease. *Biomeditsinskaja himija* [Biochemical chemistry]. 2015, 61 (1), pp. 57–69. [in Russian]

5. Жданова-Заплесвичко И. Г., Землянова М. А., Кольдибекова Ю. В. Биомаркеры неканцерогенных негативных эффектов со стороны центральной нервной системы у детей в зоне влияния источников выбросов алюминиевого производства // Гигиена и санитария. 2018. Т. 97, № 5. С. 461–469.

Zhdanova-Zaplesvichko I. G., Zemlyanova M. A., Kol'dibekova Ju. V. Biological markers of noncancerogenic negativ effects in central nervous system of children exposed to aluminum production emissions. *Gigiena i Sanitariya*. 2018, 97 (5), pp. 461-469. [In Russian]

6. Зайцева Н. В., Землянова М. А., Звездин В. Н., Акафьева Т. И., Саенко Е. В. Исследование острой токсичности аэрозоля нанодисперсного оксида марганца при ингаляционном поступлении // Российские нанотехнологии. 2015. Т. 10, № 5–6. С. 117–122.

Zaitseva N. V., Zemlyanova M. A., Zvezdin V. N., Akaf'eva T. I., Saenko E. V. Acute inhalation toxicity of manganese oxide nanoparticles. *Rossiiskie nanotekhnologii* [Nanotechnologies in Russia]. 2015, 10 (5-6), pp. 117-122. [In Russian]

7. Магомадова С. Р. Ноотропы как лекарственные средства, влияющие на высшие интегративные функции мозга детей, у которых выявлены неврологические заболевания // Молодой ученый. 2014. № 16. С. 118–121.

Magomadova S. R. Nootropes as drugs affecting the higher integrative functions of the brain of children who have neurological diseases identified. *Molodoi uchenyi* [Young Scientist]. 2014, 16, pp. 118-121. [In Russian]

8. Обламская И. С., Карпенко М. Н. Нейровоспаление и гиперактивация кальпаинов клеток ЦНС, как последствия интоксикации солями марганца // Неделя науки СПбПУ: материалы науч.-практ. конф. СПб.: Изд-во Политехн. ун-та, 2015. С. 354–356.

Oblamskaya I. S., Karpenko M. N. Neurovospalenie i giperaktivatsiia kal'painov kletok CNS, kak posledstviia intoksikatsii solyami margantsa [Neuroinflammation and hyperactivation of calpain cells of the central nervous system, as a consequence of intoxication with manganese salts]. In: *Nedelya nauki SPbPU: materialy nauch.-prakt. konf.*

[SPbPU Science Week. Materials of scientific-practical. conf.]. Saint Petersburg, 2015, pp. 354-356.

9. Оценка влияния факторов среды обитания на здоровье населения Иркутской области: Информационно-аналитический бюллетень за 2017 год. Иркутск, 2018. 63 с.

Assessment of the influence of environmental factors on the health of the population of the Irkutsk region. Information and analytical newsletter for 2017. Irkutsk, 2018, 63 p. [In Russian]

10. Пискунов А. К. Биомаркеры нейровоспаления // Нейрохимия. 2010. № 1. С. 63–73.

Piskunov A. K. Neuroinflammation biomarkers. *Neirokhimiia* [Neurochemical journal]. 2010, 1, pp. 63-73. [In Russian]

11. Салмина А. В., Окунева О. С., Таранушенко Т. Е., Фурсов А. А., Прокопенко С. В., Михуткина С. В., Малиновская Н. А., Тагаева Г. А. Роль нейрон-астроглиальных взаимодействий в дисрегуляции энергетического метаболизма при ишемическом перинатальном поражении головного мозга // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2008. № 3. С. 44–51.

Salmina A. V., Okuneva S. O., Taranushenko T. E., Fursov A. A., Prokopenko S. V., Mikhutkina S. V., Malinovskaya N. A., Tagaeva G. A. Neuron-astroglial interactions in dysregulation of energy metabolism in perinatal ischemic brain damage. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii* [Annals of Clinical Neurology]. 2008, 3, pp. 44-51. [In Russian]

12. Смагина И. В., Ельчанинова С. А., Игнатова Ю. Н., Переверзева О. В., Ночевная О. М., Раевских В. М. Модифицируемые факторы, влияющие на течение рассеянного склероза // Неврологический журнал. 2013. № 4. С. 35–40.

Smagina I. V., El'chaninova S. A., Ignatova Ju. N., Pereverzeva O. V., Nochevnaia O. M., Raevskikh V. M. Modifyable factors, that influence on multiple sclerosis course neurology iN ART. *Nevrologicheskii zhurnal* [Neurological journal]. 2013, 4, pp. 35-40. [In Russian]

13. Araque A., Navarrete M. Glial cells in neuronal network function. *Phil. Trans. R. Soc. B.* 2010, 365, pp. 2375-2381.

14. Craft G. E., Chen A., Nairn A. C. Recent advances in quantitative neuroproteomics. *Methods.* 2013, 61, 3, pp. 186-218. DOI:10.1016/j.jymeth.2013.04.008.

15. Crittenden P. L., Filipov N. M. Manganese-induced potentiation of in vitro proinflammatory cytokine production by activated microglial cells is associated with persistent activation of p38 MAPK. *Toxicology in Vitro.* 2008, 22, pp. 18-27.

16. Deloncle R., Guillard O., Clanet F., Courtois P., Piriou A. Aluminum transfer as glutamate complex through blood-brain barrier. Possible implication in dialysis encephalopathy. *Biological Trace Element Research.* 1990, 25, pp. 39-45.

17. Dementia Fact Sheet. World Health Organization Media Centre. World Health Organization. 2016. Available at: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/dementia> (accessed: 01.04.2019)

18. Elder A., Gelein R., Silva V., Feikert T., Opanashuk L., Carter J., Potter R., Maynard A., Ito Y., Finkelstein J., Oberdorster G. Translocation of Inhaled Ultrafine Manganese Oxide Particles to the Central Nervous System. *Environ. Health Perspectives.* 2006, 114, pp. 1172-1178.

19. Fitsanakis V., Au C., Erikson K., Aschner M. The effects of manganese on glutamate, dopamine and gamma-aminobutyric acid regulation. *Neurochem Int.* 2006, 48 (6-7), pp. 426-433.

20. Frick R., Müller-Edenborn B., Schlicker A., Rothen-Rutishauser B. Comparison of manganese oxide nanoparticles

and manganese sulfate with regard to oxidative stress, uptake and apoptosis in alveolar epithelial cells. *Toxicol Lett.* 2011, 205, pp. 163-72. Doi: 10.1016/j.toxlet.2011.05.1037.

21. Galvao R., Garcia-Verdugo J., Alvarez-Buylla A. Brain-derived neurotrophic factor signaling does not stimulate subventricular zone neurogenesis in adult mice and rats. *J. Neurosci.* 2008, 28 (50), pp. 13368-13383.

22. Guidelines for Neurotoxicity Risk Assessment (Published on May 14, 1998, Federal Register 63(93):26926-26954) Risk Assessment Forum. U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC EPA/630/R-95/001F April 1998. 79 p.

23. Halliwell B., Packer L., Prilipco L., Christen Y. Reactive Oxygen Species and the Central Nervous System. *Free Radical in the Brain.* 1992, pp. 21-40. Doi:10.1007/978-3-642-77609-0_2.

24. Hodgson E. A textbook of modern toxicology third edition. 2004, *John Wiley & Sons, Inc.*, 543 p.

25. Horváth E., Máté Z., Takács S., Pusztai P. General and electrophysiological toxic effects of manganese in rats following subacute administration in dissolved and nanoparticle form. *The Scientific World Journal.* 2012, 1-7. Doi:10.1100/2012/520632.

26. Kerschensteiner M., Gallmeier E., Behrens L., Leal V. V., Misgeld T., Klinkert W. E., Kolbeck R., Hoppe E., Oropeza-Wekerle R. L., Bartke I., Stadelmann C., Lassmann H., Wekerle H., Hohlfeld R. Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? *J. Exp. Med.* 1999, 189 (5), pp. 865-870.

27. Kikuchihiro Y., Abe H., Tanaka T., Kato M., Wang L., Ikarashi Y., Shibutani M. Relationship between brain accumulation of manganese and aberration of hippocampal adult neurogenesis after oral exposure to manganese chloride in mice. *Toxicology.* 2015, 6 (331), pp. 24-34. Doi:10.1016/j.tox.2015.02.005.

28. Köhr G. NMDA receptor function: subunit composition versus spatial distribution. *Cell and Tissue Research.* 2006, 326 (2), pp. 439-446. Doi:10.1007/s00441-006-0273-6 .

29. Levesque L., Mizzen C. A., McLachlan D. R., Fraser P. E. Ligand specific effects on aluminum incorporation and toxicity in neurons and astrocytes. *Brain Research.* 2000, 877, pp. 191-202.

30. Martin I., Dawson V. L., Dawson T. M. Recent advances in the genetics of Parkinson's disease. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2011, 12, pp. 301-325.

31. Meynen V., Cool P., Vansant E. F. Verified syntheses of mesoporous materials. *Microporous and mesoporous materials.* 2009, 125, pp. 170-223.

32. Michalke B., Fernsebner K. New insights into manganese toxicity and speciation. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* 2014, 28 (2), pp. 106-116. Doi:10.1016/j.jtemb.2013.08.005.

33. Ngwa A., Kanthasamy A., Gu Y., Fang N. Manganese nanoparticle activates mitochondrial dependent apoptotic signaling and autophagy in dopaminergic neuronal cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011, 256, pp. 227-240.

34. Oberdorster G. Nanotoxicology: An Emerging Discipline Evolving from Studies of Ultrafine Particles. *Environmental Health Perspective.* 2005, 7, pp. 823-839.

35. Oberdorster G., Sharp Z., Atudorei V. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal. Toxicol.* 2004, 16, pp. 437-445.

36. Ostiguy C., Asselin P., Malo S., Nadeau D. Prise en charge du manganisme d'origine professionnelle: Consensus

d'un groupe d'experts: rapport IRSST, № 416. IRSST. Montreal, 2005, 62 p.

37. Petrarca C., Clemente E., Amato V., Pedata P., Sabbioni E., Bernardini G., Iavicoli I., Cortese S., Niu Q., Otsuki T., Paganelli R., Di Gioacchino M. Engineered metal based nanoparticles and innate immunity. *Clinical and Molecular Allergy*. 2015, 13 (13), pp. 1-12.

38. Prakash A., Babu D., Lavanya M., Shenbaga V., Devasena T. Toxicity studies of aluminium oxide nanoparticles in cell lines. *International Journal of Nanotechnology and Applications*. 2011, 5 (2), pp. 99-107.

39. Ricci G., Volpi L., Pasquali L., Petrozzi L., Siciliano G. Astrocyte-neuron interactions in neurological disorders. *J. Biol. Phys.* 2009, 35 (4), pp. 317-336.

40. Rossbach B., Buchta M., Csanády G. A., Filser J. G., Hilla W., Windorfer K., Stork J., Zschiesche W., Gefeller O., Pfahlberg A., Schaller K. H., Egerer E., Pinzón L. C., Letzel S. Biological monitoring of welders exposed to aluminium. *Toxicology Letters*. 2006, 162, pp. 239-45.

41. Saber H. The interaction of manganese nanoparticles with pc-12 cells induces dopamine depletion. *Toxicol. Science*. 2006, 92 (2), pp. 456-463.

42. Salmina A. B., Petrova M. M., Taranushenko T. E., Prokopenko S. V., Malinovskaya N. A., Okuneva O. S., Inzhutova A. I., Morgun A. V., Fursov A. A. Alteration of neuron-glia interactions in neurodegeneration: molecular biomarkers and therapeutic strategy. Neurodegenerative diseases: processes, prevention, protection and monitoring / ed. R. C.-C. Chang. Rijeka, InTech, 2011, pp. 273-300.

43. Shinoda Y., Sadakata T., Yagishita K., Kinameri E., Katoh-Semba R., Sano Y., Furuichi T. Aspects of excitatory/inhibitory synapses in multiple brain regions are correlated with levels of brain-derived neurotrophic factor/neurotrophin-3. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2018. Doi:10.1016/j.bbrc.2018.12.100.

44. Stefanescu D., Khoshnan A., Patterson P., Hering J. Neurotoxicity of manganese oxide nanomaterials. *Journal of Nanoparticle Research*. 2009, 11 (8), pp. 1957-1969.

45. Szczepankiewicz A., Rachel M., Sobkowiak P., Kycler Z., Wojsyk-Banaszak I., Schöneich N., Szczawińska-Popłonyk A., Bręborowicz A. Neurotrophin serum concentrations and polymorphisms of neurotrophins and their receptors in children with asthma. *Respiratory Medicine*. 2013, 107, pp. 30-37. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.09.024>.

46. Tao Li, Tingting Shi, Xiaobo Li, Shuilin Zeng, Lihong Yin, Yuepu Pu. Effects of Nano-MnO₂ on Dopaminergic Neurons and the Spatial Learning Capability of Rats. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2014, 11, pp. 7918-7930. Doi: 10.3390/ijerph110807918.

47. Wang J., Rahman M., Duhart H., Newport G. Expression changes of dopaminergic system-related genes in PC12 cells induced by manganese, silver, or copper nanoparticles. *NeuroToxicology*. 2009, 30, pp. 926-933.

48. Wisanti Laohadomchok, Xihong Lin., F. Herrick R., Shona C. Fang., M. Cavallari J. Ruth Shrairman, Landau A., C. Christiani D., G. Weisskopf M. Neuropsychological Effects of Low-Level Manganese Exposure in Welders. *Neurotoxicology*. 2011, 32 (2), pp. 171-179.

49. Yagishita K., Suzuki R., Mizuno S., et al. CAPS2 deficiency affects environmental enrichment-induced adult neurogenesis and differentiation/survival of newborn neurons in the hippocampal dentate gyrus. *Neurosci. Lett*. 2017, 661, pp. 121-125.

50. Yokel R. The toxicology of aluminum in the brain. *Neurotoxicology*. 2000, 21 (5), pp. 813-829.

Контактная информация:

Землянова Марина Александровна – доктор медицинских наук, зав. отделом биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
Адрес: 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, д. 82
E-mail: zem@fcrisk.ru