

## ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Головко А.И.<sup>1</sup>, Ивницкий Ю.Ю.<sup>1</sup>, Иванов М.Б.<sup>2</sup>, Рейнюк В.Л.<sup>1</sup>

## Универсальность феномена «нейротоксичность» (обзор литературы)

<sup>1</sup>ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова» ФМБА России, 192019, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Общественная организация «Санкт-Петербургская общественная организация токсикологов», 192019, Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Введение.** Нейротоксическое действие рассматривается как один из вариантов токсичности многих ксенобиотиков. Нейротоксические эффекты развиваются не только при отравлениях, но и при воздействии биологических (например, возбудители инфекционных заболеваний) и физических (например, ионизирующие и неионизирующие излучения) факторов.

**Материал и методы.** Предметом анализа явился феномен нейротоксичности. Информация получена посредством изучения баз данных Scopus, Web of Science, PubMed, РИНЦ.

**Результаты.** Отмечено отсутствие единого определения понятия «нейротоксикант». Кроме химических веществ нейротоксичностью обладают и иные факторы: биологические, физические. Механизмы нейродегенерации при воздействии нейротоксикантов с различными механизмами действия сходны и включают эксайтотоксичность, нейровоспаление, подавление функции митохондрий, угнетение процессов нейрогенеза и глиогенеза, оксидативный стресс, повышение проницаемости ГЭБ и апоптоз. Представленные особенности позволяют говорить о наличии универсальности феномена «нейротоксичность».

**Заключение.** При рассмотрении феномена «нейротоксичность» возникают определённые сложности. Не до конца сформулировано чёткое представление об этиологических факторах данного явления. Не создана всеобъемлющая классификация нейротоксикантов. При этом процессы нейродегенерации весьма сходны при отравлениях нейротоксикантами с различными механизмами действия, что доказывает универсальность феномена «нейротоксичность».

**Ключевые слова:** *нейротоксичность; нейротоксикант; классификации нейротоксикантов; патогенез нейродегенерации; обзор*

**Для цитирования:** Головко А.И., Ивницкий Ю.Ю., Иванов М.Б., Рейнюк В.Л. Универсальность феномена «нейротоксичность» (обзор литературы). *Токсикологический вестник*. 2021; 29 (5): 4-16.

DOI: <https://dx.doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-5-4-16>

**Для корреспонденции:** Головко Александр Иванович, доктор мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова» ФМБА России, 192019, г. Санкт-Петербург. E-mail: [prgolovko@inbox.ru](mailto:prgolovko@inbox.ru);

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Участие авторов.** Все соавторы внесли равнозначный вклад в исследование и подготовку статьи к публикации.

Поступила 24 марта 2021 / Принята в печать 20 сентября 2021 / Опубликовано 30 октября 2021

Golovko A.I.<sup>1</sup>, Ivnitsky Yu.Yu.<sup>1</sup>, Ivanov M.B.<sup>2</sup>, Rejnyuk V.L.<sup>1</sup>

# Universality of the phenomenon of «neurotoxicity» (literature review)

<sup>1</sup>Golikov Research Center of Toxicology, 192019, Saint-Petersburg, Russian Federation;<sup>2</sup>Non-governmental organization «St. Petersburg public organization of Toxicologists», Saint-Petersburg, Russian Federation

**Introduction.** The neurotoxic effect is considered as one of the variants of the toxicity of many xenobiotics. Neurotoxic effects develop not only in poisoning, but also when exposed to biological (for example, pathogens of infectious diseases) and physical (for example, ionizing and non-ionizing radiation) factors.

**Materials and methods.** The subject of the analysis was the phenomenon of neurotoxicity. The information was obtained by studying the databases Scopus, Web of Science, PubMed, RSCI.

**Results.** The absence of a single definition of the concept of «neurotoxicant» is noted. In addition to chemicals, other factors have neurotoxicity: biological, physical. The mechanisms of neurodegeneration under the influence of neurotoxicants with different mechanisms of action are similar and include excitotoxicity, neuroinflammation, suppression of mitochondrial function, inhibition of neurogenesis and gliogenesis, oxidative stress, increased BBB permeability and apoptosis. The presented features allow us to speak about the universality of the phenomenon of «neurotoxicity».

**Conclusion.** When considering the phenomenon of «neurotoxicity», certain difficulties arise. A clear idea of the etiological factors of this phenomenon is not fully formulated. A comprehensive classification of neurotoxicants has not been created. At the same time, the processes of neurodegeneration are very similar in cases of poisoning with neurotoxicants with different mechanisms of action, which proves the universality of the phenomenon of «neurotoxicity».

**Keywords:** neurotoxicity; neurotoxicant; classification of neurotoxicants; pathogenesis of neurodegeneration; review

**For citation:** Golovko A.I., Ivnitsky Yu.Yu., Ivanov M.B., Rejnyuk V.L. Universality of the phenomenon of «neurotoxicity» (literature review). *Toksikologicheskii vestnik (Toxicological Review)*. 2021; 29(5): 4-16.

DOI: <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-5-4-16> (In Russian)

**For correspondence:** Alexandr I. Golovko, MD, Professor, Leading Researcher of the Golikov Research Center of Toxicology, 192019, Saint-Petersburg, Russian Federation. E-mail: [prgolovko@inbox.ru](mailto:prgolovko@inbox.ru)

## Information about the authors:

Golovko A.I., <https://orcid.org/0000-0002-2751-3637>; Author's SPIN-code: 3074-6767; Scopus Author ID: 55282421900

Ivnitsky Yu.Yu., Scopus Author ID: 6508306519

Rejnyuk V.L., Scopus Author ID: 55436905400

Ivanov M.B., eLIBRARY ID: 45112177; eLIBRARY ID: 41619063

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Author contribution.** All co-authors made an equal contribution to the research and preparation of the article for publication.

Received: March 24, 2021 / Accepted: September 20, 2021 / Published: October 30, 2021

## Введение

Нейротоксическое действие рассматривается как один из вариантов токсичности многих ксенобиотиков [1–3]. Нередко оно проявляется при нерациональном терапевтическом применении психофармакологических препаратов или их использовании для осуществления суицидальных попыток [4–8]. Нейротоксиканты (этанол, наркотики, психофармакологические средства) вносят

основной вклад в структуру острых отравлений, в том числе и летальных [6, 7, 9].

Нейротоксическое действие присуще не только ксенобиотикам, но и эндогенным токсикантам, накапливающимся в организме при различных видах патологии. Примером может служить энцефалопатия при печёночной недостаточности, когда поражение головного мозга связано с накоплением аммиака и других токсичных веществ, продуцируемых нормальной кишечной микрофлорой [10].

Нейротоксическое действие оказывают не только химические вещества, но и некоторые биологические (например, возбудители инфекционных заболеваний) и физические (например, ионизирующие и неионизирующие излучения) факторы [11–15]. Для токсикологов подобная постановка вопроса кажется необычной. Тем не менее, феномен «нейротоксичность» явно выходит за рамки токсикологии, фармакологии, нейрофармакологии. Если говорить о химических веществах-нейротоксикантах, то их многообразие существенно затрудняет создание приемлемых классификаций – в особенности по критерию механизма действия [1, 2, 16].

Удивительным на этом фоне является факт, что патогенетические процессы как при острых, так и при хронических воздействиях различными нейротоксикантами протекают однотипно. Характерными являются гипоксия, эксайтотоксичность, оксидативный стресс, нарушения гомеостаза кальция и функции митохондрий, повышение проницаемости ГЭБ, нейровоспаление, апоптоз [5, 7, 17–19]. Перечисленные общебиологические механизмы, по-видимому, и являются основой развивающейся при нейротоксическом действии нейродегенерации.

Как видно, при рассмотрении феномена «нейротоксичность» выявляются сложности в процессе определения этиологических факторов и их классификации, в понимании патогенеза данного состояния.

**Цель обзора:** идентифицировать содержание термина «нейротоксичность» при воздействиях нейротоксикантов с различными механизмами действия.

## Материал и методы

В работе обобщены механизмы нейротоксического действия: эксайтотоксичность, нейровоспаление, подавление функции митохондрий, угнетение процессов нейрогенеза и глиогенеза, оксидативный стресс, повышение проницаемости ГЭБ и апоптоз. Информация получена посредством анализа баз данных Scopus, Web of Science, PubMed, РИНЦ.

## Результаты и обсуждение

**Термины и определения.** Токсикологи, наркологи, гигиенисты и фармакологи обычно понимают под нейротоксичностью способность ксенобиотиков нарушать функции и структуру

центральной и/или периферической нервной системы. Вариабельность многочисленных определений термина, как правило, не носит принципиального характера.

К примеру, в работе [2] под нейротоксичностью (нейротоксическим действием) понимают свойство химических веществ нарушать нервное звено регуляции гомеостаза. Нейротоксическое действие (нейротоксичность) определяется способностью химических веществ немеханическим путём нарушать процессы генерации, проведения и передачи нервного импульса.

По мнению С.А. Куценко, нейротоксичность – это свойство химических веществ, действуя на организм немеханическим путём, вызывать нарушения структуры и/или функции нервной системы. К нейротоксикантам, даже если неизвестны механизмы их токсического действия, относят вещества, для которых порог чувствительности собственно нервной ткани (отдельных её гистологических и анатомических образований) существенно ниже, чем других органов и систем, и в основе интоксикации которыми лежат нарушения моторных, сенсорных функций нервной системы, памяти, мышления, эмоций, поведения [1].

Нейротоксичность, по определению специалистов Национального института неврологических расстройств и инсульта (США), развивается в тех случаях, когда воздействие природными или синтетическими токсичными веществами (нейротоксикантами) сопровождается изменениями нормальной деятельности нервной системы. Это может в итоге вести к нарушениям функций или даже гибели нейронов [20].

Американские исследователи P.S. Spencer и P.J. Lein полагают что «нейротоксичность относится к прямому или непрямому действию химических соединений, которое повреждает нервную систему людей и животных» [21].

В публикации [3] нейротоксичность определяется как вредное воздействие токсичных веществ на нервную систему с развитием когнитивных, эмоциональных, поведенческих и двигательных нарушений. Подчеркивается возможность изменений как функционального, так и органического уровня.

В приведённых выше определениях единственным этиологическим фактором нейротоксичности выступают нейротоксиканты.

Между тем проявления нейротоксичности присутствуют и при патологических состоя-

ниях, не связанных с влиянием химических веществ. Например, такой феномен встречается при ВИЧ-инфекции [11], гриппе [13] (биологические факторы), при воздействиях ионизирующим [12, 22] и неионизирующим [14, 15] излучением (физические факторы). Признаки нейротоксичности — неотъемлемый атрибут нейродегенеративных болезней: хореи Гентингтона, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза и др., этиологические факторы которых неизвестны<sup>1</sup> [4, 23, 24]. Вот почему более широкое толкование нейротоксичности предлагается межведомственной комиссией по нейротоксикологии Министерства здравоохранения США: нейротоксичность определяется как любое неблагоприятное воздействие на структуры или функции центральной и/или периферической нервной системы биологического, химического или физического агента. При этом нейротоксическое действие может быть результатом прямого или косвенного действия на нервную систему [6, 25]. Сходное определение приводится и в работе [26].

В случаях проявления нейротоксичности при инфекционных заболеваниях, воздействиях ионизирующим или неионизирующим излучением этиологические факторы очевидны, однако их сложно отнести к нейротоксикантам. В перечисленных случаях на роль таковых могут претендовать активные формы кислорода, органические и перекисные радикалы, гидроперекиси, оксид азота, продукты биодegradации нейрональных мембран, белков, жиров, нуклеиновых кислот цитозоля. Имеет значение нарастание активности проапоптотических белков, увеличение концентрации биологически активных веществ и так далее. Как правило, нейротоксичность в подобных ситуациях развивается под влиянием множества агентов [11, 14, 27]. При этом перечисленные факторы вовлечены в патогенез нейротоксичности и при отравлениях [28]. Значительно сложнее дело обстоит с нейродегенеративными заболеваниями, этиологические факторы и патогенез которых до конца не изучены [4, 23, 24].

Итак, понятие «нейротоксичность» может рассматриваться и как явление, связанное с влиянием химических веществ, и как состо-

яние, встречающееся при иных воздействиях (физических, биологических, неизвестных), что указывает на универсальность рассматриваемого феномена.

**Классификации нейротоксикантов.** Распределение нейротоксикантов химической природы в группы представляется весьма сложной задачей. Традиционно деление осуществляют по нескольким принципам.

Классификация по *нейрохимическому принципу* учитывает, на какую нейромедиаторную систему (системы) действует нейротоксикант. В том числе выполняется распределение в зависимости от уровня (уровней) воздействия: пре- и постсинаптический уровни, уровень синаптической щели, трансдукторные системы [1, 2, 16, 29].

В качестве примера можно привести классификацию из работы [30] (табл. 1).

В представленной таблице 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МРТР) отнесён к синаптическим нейротоксикантам. Токсичность проявляет метаболит МРТР 1-метил-4-фенилпиридиний, нарушающий функции митохондрий и способствующий накоплению активных форм кислорода. Повреждает преимущественно дофаминергические нейроны [31]. Среди ингибиторов реаптейка не отмечены наркотические средства из группы психостимуляторов (кокаин, синтетические катионы и др.). Их распространение на нелегальном рынке представляет серьёзную проблему [6, 7, 17]. Приведённая классификация не включает нейротоксиканты, воздействующие на пре- и постсинаптические рецепторы: агонисты, антагонисты, обратные агонисты и т.д.

В *гистохимической классификации* выделяют наиболее повреждаемые участки нейрона. Нейротоксиканты, вызывающие нейронопатии (преимущественное поражение тел нейронов); нейротоксиканты, вызывающие аксонопатии (поражение аксонов); нейротоксиканты, вызывающие миелінопатии (поражение миеліновых оболочек<sup>2</sup>) и дегенерацию нервных окончаний<sup>3</sup>; яды, поражающие перикарион периферических нейронов [1, 16, 29, 30]. Иногда распределение по гистохимическому принципу может быть использовано и при преимущественном поражении нейронов с определённым механизмом ней-

<sup>1</sup> Чаще подразумевается сочетанное воздействие генетических факторов, нейротоксичных экотоксикантов (металлов, растворителей, пестицидов и пр.), вирусной инфекции, микотоксинов [4].

<sup>2</sup> Синтез миеліна в ЦНС обеспечивают олигодендроциты, а в периферической нервной системе — клетки Шванна [4].

<sup>3</sup> Чаще под нервными окончаниями понимают синапсы и чувствительные рецепторы.

Таблица 1 / Table 1

**Примеры нейротоксикантов с известными нейрохимическими механизмами [30]**  
**Examples of neurotoxicants with known neurochemical mechanisms [30]**

Место действия	Пример
Нейротоксиканты, действующие на ионный баланс: а) угнетают вход натрия; б) блокируют закрытие Na <sup>+</sup> -каналов; а) повышают проницаемость для ионов Na <sup>+</sup> ; б) повышают внутриклеточную концентрацию Ca <sup>2+</sup>	Тетродотоксин Дихлордифенилтрихлорэтан, пиретроиды Батрахотоксин Хлордекон
Синаптические нейротоксиканты	1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин
Ингибиторы обратного захвата (реаптейка) нейротрансмиттеров	Гемихолиний
Метаболические яды	Цианиды
Избыточная активация рецепторов	Домоевая кислота
Ингибирование высвобождения нейротрансмиттеров	Ботулотоксин
Ингибирование деградации нейротрансмиттеров	Фосфорорганические соединения и карбаматы
Блокада аксонального транспорта	Акриламид
Разрушение микротрубочек	Колхицин
Нарушение синтеза липидов	Теллур

ротрансдукции, или клеток глии. Например, 6-гидроксидофамин имеет тропность к дофаминергическим нейронам, а 5,6- и 5,7-дигидрокситриптамины – к серотонинергическим нейронам [32–34].

Гистохимическая классификация в работе [30] выглядит следующим образом (табл. 2).

Сходная классификация представлена в работе [1] (табл. 3).

*Морфологическая классификация* определяет, какие структуры центральной и периферической нервной системы наиболее подвержены поражению при отравлении конкретным нейротоксикантом [1, 16].

Таблица 2 / Table 2

**Нейротоксиканты со специфическими нейрональными мишенями [30]**  
**Neurotoxicants with specific neuronal targets [30]**

Место действия	Нейропатология	Нейротоксиканты
Астроциты	Дегенерация	6-аминоникотинамид
Аксоны	Дистальная аксонопатия	Акриламид, <i>p</i> -бромфенилацетилмочевина, сероуглерод, 2,5-гександион, изониазид, метил- <i>n</i> -бутилкетон, нитрофураны, пиридинтион, соли таллия, триортокрезилфосфат
	Центральная аксонопатия	Клиохинол
	Проксимальная аксонопатия	β,β'-иминодипропионитрил
Задние корешки спинного мозга	Дегенерация	Доксорубицин, пиридоксин
Тела нейронов	Нейронопатия	Домоевая кислота, 3-ацетилпиридин, каиновая кислота, метилртуть, хинолиновая кислота, тетраметилтетралин, триметилолово
Нервные окончания	Разрушение	5,7-дигидрокситриптамин, 6-гидроксидофамин, 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин
Олигодендроглия	Набухание, дегенерация	Купризон, 2',3'-дидеоксицитидин, бромистый этидий, гексахлорфен, триэтилолово
Миелин шванновских клеток	Миелинопатия	6-аминокотинамид, гексахлорфен, свинец, пергексилена малеат, тетраметилтетралин, теллур

**Примеры токсикантов, избирательно действующих на отдельные структурные элементы нервной системы [1]****Examples of toxicants that selectively act on individual structural elements of the nervous system [1]**

Элементы нервной системы	Токсикант
Тела нервных клеток и дендриты	Соединения ртути, марганец, алюминий, глутамат, цианиды, таллий, 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин
Аксоны	Тетродотоксин, сакситоксин, вератрин, <i>n</i> -гексан, сероуглерод, колхицин, акриламид, пиретроиды, триортокрезилфосфат
Синапсы	Никотин, фосфорорганические соединения, карбаматы, хинуклидинил бензилаты, бициклофосфаты, норборнан, пикртоксинин, диэтиламид лизергиновой кислоты, каннабинол, фенамин, ботулотоксин, тетанотоксин
Миелиновая оболочка	Гексахлорфенол, триэтилолово, теллур

Примером может служить классификация веществ в монографии [1]:

- вызывающие диффузное поражение нейронов ЦНС (фосфорорганические соединения, ФОС, органические растворители, таллий, марганец);
- поражающие преимущественно базальные ганглии (оксид углерода, метанол, тетраэтилсвинец, триэтилолово);
- вызывающие фокальный некроз коры головного мозга и мозжечка (оксид углерода);
- поражающие чувствительные нервные волокна периферических нервов (мышьяк, ртуть, таллий, сероуглерод, гексан, акриламид, метилбутилкетон, этиленоксид, органические растворители);
- поражающие двигательные нервные волокна периферических нервов (гексахлорофен, свинец, теллур, таллий, мышьяк, ртуть, триэтилолово, триортокрезилфосфат);
- вызывающие поражение тройничного и лицевого нервов (трихлорэтилен);
- поражающие вегетативные ганглии и дорзальные корешки спинного мозга (ртуть, метилртуть, пиридоксин).

Распределение нейротоксикантов может проводиться в зависимости от *особенностей клинической картины отравления* [2]:

1. Агенты, вызывающие двигательные нарушения:
  - конвульсанты;
  - треморогены;
  - вещества «паралитического» действия;
  - иммобилизаны.

2. Вещества, вызывающие психические расстройства:

- психолептики, или депримирующие агенты;
- психоаналептики;
- психодислептики, или психотомиметики (эйфоригены, иллюзиогены, галлюциногены, делириогены и др.).

3. Физиканты, вызывающие нарушения вегетативных функций:

- эметики;
- агенты, вызывающие диарею;
- вещества, вызывающие коллапс.

Отнесение эметиков, а также агентов, вызывающих диарею и коллапс, к нейротоксикантам весьма сомнительно, поскольку большинство таких соединений имеют периферические мишени. Исключением являются эметики, которые проявляют свои эффекты не только за счет воздействия на желудок, но и на рвотный центр [35].

**Классификация нейротоксикантов по происхождению** (табл. 4, 5). Яды животного, растительного и бактериального происхождения – значительно более многочисленная группа, чем это представлено в табл. 4. Не отражены, например, алкалоиды опийного мака, производные конопли, кокаин, мескалин, галлюциногены псилоцин и псилоцибин, тетродотоксин, сакситоксин, ботулотоксин, яды грибов и другие нейротоксиканты.

Данная классификация включает гистохимический, нейрхимический, клинический, морфологический принципы деления нейротоксикантов, а также по происхождению ядов.

Таблица 4 / Table 4

**Природные вещества, обладающие  
нейротоксическим потенциалом  
для млекопитающих [21]  
Natural substances with neurotoxic  
potential for mammals [21]**

Источник	Вещество
Бактерии	Дифтерийный токсин
Водоросли <sup>1</sup>	Анатоксин-а
Грибы	3-нитропропионовая кислота
Растения <sup>2</sup>	$\beta$ -N-оксалиламино-L-аланин
Морские животные	Палитоксин <sup>3</sup>
Насекомые <sup>4</sup>	Апамин
Арахниды <sup>5</sup>	Токсины скорпионов
Брюхоногие моллюски	Конотоксины
Амфибии	Батрахотоксин <sup>6</sup>
Рептилии <sup>7</sup>	Дендротоксины
Птицы	Батрахотоксин <sup>8</sup>
Млекопитающие	Витамин А <sup>9</sup>

## Примечание.

- <sup>1</sup> Цианобактерии, или сине-зеленые водоросли (цианеи).
- <sup>2</sup> Нейротоксин содержится в семенах травяного гороха (*Lathyrus sativus* L.), который выращивают в Индии, Африке, на Ближнем Востоке и в Южной Америке.
- <sup>3</sup> Содержится в шестилучевых кораллах зоантариях, а также в теле некоторые видов рыб и крабов.
- <sup>4</sup> Речь идёт только о пчёлах.
- <sup>5</sup> Скорпионы.
- <sup>6</sup> Вещество обнаружено в коже некоторых видов лягушек-древолазов.
- <sup>7</sup> Змеи из рода мамба.
- <sup>8</sup> Выявлен только у дроздовых мухоловок и у синеголовых ифрит (птицы обитают в Новой Гвинее, а токсин получают при поедании ядовитых жуков).
- <sup>9</sup> Опасность представляют содержащиеся в витамине А ретиноиды. Наибольшая их концентрация выявлена в печени белого медведя и в печени морских млекопитающих.

Для некоторых агентов даётся основной механизм токсического действия (например, для карбаматов, этанола, фосфорорганических соединений). Правильнее называть такую систематизацию смешанной.

Разобраться в подобном многообразии систематизаций нейротоксикантов весьма непросто. Поэтому, по мнению Г.А. Софронова и соавт. (2016), классификация должна содержать системообразующие признаки, каковыми могут выступать:

- 1) механизм (механизмы) токсического действия;
- 2) особенности клинической картины острых отравлений (см. выше) [2].

В свою очередь вещества, способные непосредственно нарушать механизмы генерации, проведения и передачи нервных импульсов, принято называть нейротоксикантами с прямым нейротоксическим действием. Яды, нарушающие энергообмен нервных клеток, угнетающие пластические процессы, относят к нейротоксикантам с опосредованным действием [2].

В итоге, распределение нейротоксикантов по механизму (механизмам) токсического действия выглядит следующим образом:

1. Нейротоксиканты, вызывающие функциональные нарушения ЦНС:
  - 1.1. Ингибиторы ионных каналов – вещества, нарушающие проницаемость Na-каналов электровозбудимой мембраны.
  - 1.2. «Неэлектролиты» – соединения, нарушающие ионную проницаемость за счет «стабилизации» липидного слоя мембран.
  - 1.3. Синаптические яды – агенты, избирательно нарушающие механизмы синаптической передачи.
2. Вещества, вызывающие прямое органическое повреждение нервной ткани: демиелинизирующие агенты (вещества цитотоксического действия, избирательно повреждающие миелиновый слой нервных стволов и проводящих путей) [2].

Приведённый выше перечень механизмов токсического действия нейротоксикантов может быть расширен, если использовать представления Л.А. Тиунова [28] о структурно-метаболических комплексах организма, а также об антиферментной активности ядов. В этом случае можно выделить несколько вариантов:

1. Антиферментное действие.
2. Неэлектролитное действие.
3. Мембранотропное действие (может осуществляться по первому варианту).
4. Влияние на геном (может осуществляться по первому варианту).
5. Влияние на энергообмен (чаще по первому варианту).
6. Влияние на нейромедиаторные системы (самостоятельное, либо по первому или второму вариантам).

Иначе выглядит классификация нейротоксикантов в зависимости от их механизма действия в работе [1]:

1. Токсиканты, разрушающие определённые нервные клетки ЦНС (6-гидроксидофамин: дофаминергические нейроны; 5,6-дигидрокситриптамин: серотонинергические

**Тяжёлые металлы и синтетические вещества, обладающие  
нейротоксическим потенциалом [21]**  
**Heavy metals and synthetic substances with neurotoxic potential [21]**

Вещество	Первичный нейротоксический эффект
Акриламид	Периферическая нейропатия (аксональная дегенерация), мозжечковая атаксия
Мышьёк	Острая энцефалопатия (отёк и кровоизлияние в мозг), периферическая нейропатия (аксональная дегенерация)
Барбитураты	Острая энцефалопатия (седация и кома), хроническая энцефалопатия, нейротоксическое действие на развивающийся мозг. Обусловлены усилением ГАМК-ергической нейротрансмиссии
Пестициды-карбаматы	Острая энцефалопатия (холинергический синдром), нарушения нервно-мышечной передачи, ингибирование ацетилхолинэстеразы
Сероуглерод	Острый психоз, хроническая периферическая нейропатия (аксональная дегенерация), паркинсонизм
Оксид углерода	Энцефалопатия, отсроченный паркинсонизм, некроз нейронов и тканей вследствие гипоксии
Четыреххлористый углерод	Острая энцефалопатия, нарушения зрения
Доксорубин	Прогрессирующая атаксия (у грызунов), дегенерация сенсорных нейронов
Этанол	Фетальный алкогольный синдром, острая энцефалопатия (возбуждение, седация, атаксия, кома), хроническая энцефалопатия (когнитивные нарушения, деменция), миопатия, периферическая нейропатия (возможно, за счёт дефицита витамина B1)
<i>n</i> -Гексан	Периферическая нейропатия (аксональная дегенерация)
Свинец неорганический	Периферическая нейропатия (потеря аксонов и демиелинизация), острая энцефалопатия (судороги), когнитивные расстройства
Марганец неорганический	Эмоциональные расстройства, психозы, паркинсонизм/дистония, дегенерация нейронов стриатума и бледного шара
Ртуть неорганическая	Мозжечковый синдром (тремор, атаксия), психопатологические реакции (тревога, личностные изменения, потеря памяти)
Метанол	Оптическая нейропатия (аксональная дегенерация, первичная демиелинизация), экстрапирамидный синдром (некроз в области скорлупы), ретинопатия (отёк)
Метилртуть	Токсическое действие на развивающийся организм и тератогенез, зрительная дисфункция (туннельное зрение), мозжечковый синдром (атаксия), периферическая нейропатия, хроническая энцефалопатия (когнитивные расстройства)
Фосфорорганические соединения (пестициды и отравляющие вещества)	Холинергический синдром (некоторые соединения), периферическая нейропатия (только некоторые соединения), ингибирование ацетилхолинэстеразы
Фенитоин	Фетальный фениитоиновый синдром, мозжечковый синдром (атаксия, нистагм), хроническая энцефалопатия (когнитивные расстройства), экстрапирамидный синдром (хорея, дискинезия), периферическая нейропатия
Толуол	Острая энцефалопатия (седация, кома), хроническая энцефалопатия (когнитивные расстройства)
Трициклические антидепрессанты	Судорожные расстройства (миоклонус), психопатологические реакции (серотониновый синдром, антихолинергический синдром), тремор, экстрапирамидный синдром (дискинезия)
Триметилолово	Острая энцефалопатия (дегенерация нейронов лимбической системы) – грызуны, хроническая энцефалопатия (когнитивные расстройства, потеря нейронов в гиппокампе)



нейроны; капсаицин: нейроны, синтезирующие субстанцию Р; 3-ацетилпиридин: нейроны олив мозга).

2. Токсиканты, действующие на специфические рецепторы:

А) Антагонисты (тубокурарин,  $\alpha$ -бунгаротоксин, эрабутоксин — для Н-холинорецепторов; атропин, скополамин, 3-хинуклидилбензилат (BZ) — для М-холинорецепторов; диэтиламид лизергиновой кислоты, псилоцибин — для серотонинергических рецепторов; бициклофосфаты, норборнан, пикротоксин, бикикуллин — для ГАМК-рецепторов; стрихнин — для глициновых рецепторов).

Б) Агонисты (никотин, анабазин — для Н-холинорецепторов; ФОС, карбаматы — для М- и Н-холинорецепторов; каиновая кислота и ее аналоги — для рецепторов глутамата).

3. Токсиканты, действующие на пресинаптические структуры (ботулотоксин, кротоксин — для Н-холинергических синапсов; резерпин — для катехоламинергических синапсов).

4. Токсиканты, действующие на натриевые каналы:

А) Блокаторы проницаемости (тетродотоксин; сакситоксин).

Б) Активаторы проницаемости (аконитин; вератридин; батрахотоксин; токсины скорпионов).

5. Токсиканты, действующие на калиевые каналы:

А) Блокаторы проницаемости (аминопиридин; новокаин и его аналоги).

Б) Активаторы проницаемости (тетраэтиламмоний; пентилентетразол).

6. Токсиканты, нарушающие биоэнергетику мозга (цианиды, сульфиды; фторуксусная кислота; динитрофенол).

7. Токсиканты, угнетающие аксональный транспорт (колхицин; цитохалазин).

8. Токсиканты, блокирующие митозы (метилазоксиметанол-гликозид).

Данная классификация нейротоксикантов по механизму действия представляется весьма ёмкой и в то же время компактной. Однако её следует считать смешанной, поскольку в пункте 1 использован гистохимический и морфологический принципы.

Допустимо расширить пункт 2, так как кроме агонистов и антагонистов выделяются также смешанные агонисты-антагонисты,

обратные агонисты (вещества, подавляющие базальную активность рецепторов, то есть активность в отсутствии агонистов). К примеру, большинство известных к настоящему времени антагонистов различных рецепторов проявляют и свойства обратных агонистов [36, 37].

Антагонисты по механизму блокирования нейротрансдачи делят на конкурентные, то есть непосредственно экранирующие рецептор, и блокаторы ионных каналов. В представленной классификации к первой группе можно отнести  $\alpha$ -бунгаротоксин, тубокурарин, атропин, 3-хинуклидилбензилат, бикикуллин, стрихнин, а ко второй — бициклофосфаты, норборнан, пикротоксин.

Как видно, ФОС и карбаматы отнесены к агонистам холинорецепторов, хотя усиление холинергической трансмиссии при отравлениях данными агентами достигается, в основном, посредством ингибирования АХЭ. Такие соединения лучше называть непрямыми холинергическими агонистами [2].

В пункте 3 в качестве примеров модуляторов пресинаптических структур приводятся ботулотоксин, кротоксин и резерпин. Для токсикологии не менее важны и другие нейротоксиканты, действующие преимущественно на пресинаптическом уровне. Среди них наркотические средства из групп психостимуляторов и каннабиноидов [38, 39].

S. Norton (1986) [16] распределил нейротоксиканты в зависимости от их первичного токсического действия следующим образом:

1. *Агенты, вызывающие гипоксию* — эти соединения вызывают гипоксическое повреждение серого вещества (нейроны и астроциты) с вариациями характера повреждения в зависимости от типа гипоксии. Примерами являются барбитураты, оксид углерода, цианиды, азид, трихлорамин.

2. *Агенты, повреждающие миелин* — эти вещества повреждают миелин, воздействуя на олигодендроциты (головной и спинной мозг), или шванновские клетки (формируются вдоль аксонов периферических нервных волокон). Результатом является развитие энцефалопатии или полинейропатии. Такие эффекты развиваются при отравлениях изониазидом, триэтилоловом, гексахлорфеном, свинцом, таллием, теллуrom.

3. *Агенты, вызывающие периферические аксонопатии* — такие соединения способны повреждать аксоны периферических нейронов. Примерами этого типа нейротоксикантов считаются этиловый спирт,

- акриламид, сероуглерод, гександион, бромфенилацетилмочевина и ФОС.
4. *Агенты, повреждающие перикарион периферических нейронов* – некоторые нейротоксиканты повреждают перикарион, основное место синтеза белков в периферических нейронах. Подобным свойством обладают органические соединения ртути, алкалоиды барвинка розового, винкристин и винбластин, иминодипропионитрил.
  5. *Нейротоксиканты, нарушающие функции синапсов и миелинизированных аксонов нейромедиаторных систем* – к этой категории относятся ботулотоксин, сакситоксин, батрахотоксин, хлорорганические пестициды, пиретрины.
  6. *Агенты, вызывающие локальные повреждения в ЦНС* – вещества этой группы избирательно поражают ограниченные анатомические области мозга. Такие эффекты наблюдаются при отравлениях ртутью, свинцом, марганцем, золотом, тиоглюкозой, органическими производными олова, хлорорганическими пестицидами, антитаболитами.

В данной классификации нейротоксиканты распределены с использованием нескольких принципов: по механизму действия, по гистохимическому и морфологическому принципам.

Как видно, создание универсальной классификации нейротоксикантов химической природы, учитывающей все аспекты проблемы (механизмы действия, нейрохимические, гистохимические, морфологические, поведенческие и иные принципы), представляется актуальной задачей.

### **Единые патогенетические механизмы развития нейродегенерации при воздействиях нейротоксикантами**

Под нейродегенерацией понимают прогрессирующие нарушения структуры и функций нейронов, включая и их гибель [4, 19, 23]. Следовательно, нейродегенерация – явление клеточно-тканевого уровня, в то время как нейротоксичность отражает нарушения системного порядка.

Острые воздействия нейротоксикантов чаще сопровождаются функциональными изменениями. Морфологические нарушения (т.е. нейродегенерация) также могут присутствовать, но они чаще носят обратимый характер. Хронические интоксикации зна-

чительно чаще сопровождаются явлениями нейродегенерации. При этом нейродегенерация может быть частичной, когда повреждаются аксоны и дендриты, и полной, сопровождающейся гибелью нейрона [4, 17, 18, 26].

Общебиологические механизмы нейродегенерации при острых и хронических отравлениях нейротоксикантами достаточно сходны для большинства ядов [5, 7, 17–19, 26]:

- эксайтотоксичность, под которой понимают нейрохимические сдвиги, вызванные усилением высвобождения глутамата, нарушениями его обратного захвата нейронами и клетками глии, активацией глутаматергических нейромедиаторных систем (в первую очередь – повышение концентрации внутриклеточного кальция), изменениями рецепторного уровня глутаматергической нейротрансмиссии;
- нейровоспаление, или развитие воспалительных процессов в нервной ткани при отравлениях нейротоксикантами. Чаще нейровоспаление обусловлено усилением экспрессии провоспалительных цитокинов в микроглии и астроцитах;
- подавление функции митохондрий, именуемое также биоэнергетическим стрессом;
- угнетение процессов нейрогенеза и глиогенеза (то есть подавление пролиферации и дифференциации новых нейронов и глиоцитов);
- оксидативный стресс, то есть повреждение липидов мембран, белков, нуклеиновых кислот в тканях ЦНС вследствие накопления активных форм кислорода (АФК), перекисных радикалов, гидроперекисей, оксида азота;
- усиление процессов апоптоза клеток центральной и периферической нервной системы;
- повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера.

Доказана вовлечённость перечисленных механизмов в нейродегенерацию при интоксикациях производными ртути [40–42], фосфорорганическими соединениями [5, 18, 43, 44], наркотиками из группы психостимуляторов (кокаин, амфетамин, метамфетамин, синтетические катионы и др.) [6, 7, 9, 17, 26], опиатами/опиоидами (морфин, героин, производные фентанила и др.) [6, 26], синтетическими каннабиноидами (CP-55940, CP-47497, CP-47497-C8, АКВ-48, НУ-210, JWH-018, JWH-210, АМ-2201, МАМ-2201 и др.) [45–48], этанолом [9] и другими нейротоксикантами.

Степень вовлечения перечисленных механизмов в развитие нейродегенерации, динамика их формирования, взаимовлияния не всегда понятны при отравлениях нейротоксикантами.

Так, основными факторами нейродегенерации при отравлениях производными ртути являются нарушения функции митохондрий и проницаемости ГЭБ, оксидативный стресс, эксайтотоксичность, апоптоз [40, 42]. Однако однозначного мнения о роли того или иного механизма, как правило, не существует. Например, в исследовании [49] оценивали нейротоксическое действие метилртути на культуре гранулярных нейронов крыс (опыты *in vitro*). Нейротоксическое действие яда (оценивалось по количеству погибших клеток) зависело как от времени инкубации, так и от концентрации агента в инкубационной среде. Авторы не считают, что усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) под влиянием Hg можно рассматривать как решающий фактор нейротоксического действия, поскольку подавление окисления липидов с помощью  $\alpha$ -токоферола или ЭДТА не сопровождалось ослаблением гибели нейронов. С другой стороны, ЭДТА оказывал частичное протективное действие, вероятно, за счет понижения концентрации  $Ca^{2+}$ . Как считают авторы, при интоксикациях ртутью в нейронах протекают сопряжённые процессы: усиливается ПОЛ, нарушается гомеостаз кальция и тиоловых групп. Кульминацией описываемых событий становится поражение мембран, усиление кальций-зависимого протеолиза, активация эндонуклеаз и гидролиза фосфолипидов. Это соответствует представлениям о том, что этиология нейротоксического действия ртути и её производных – многофакторный феномен, когда параллельно развиваются несколько патологических процессов. Конечный эффект таких взаимодействий чаще аддитивный, либо потенцирующий [50].

Сходный пример – значение эксайтотоксичности при хронических отравлениях ртутью и ее соединениями. Считается, что данный механизм определяется способностью Hg угнетать активность ферментов, повреждать биологические мембраны, тормозить синтез белков и пр. При этом процессы эксайтотоксичности развиваются параллельно с формированием иных патологических состояний: оксидативным стрессом, угнетением митохондрий, избыточным поступлением кальция в нервные клетки, апоптозом и т.д. [19, 40, 50].

Особенности развития нейродегенерации существуют и при хронических интоксикациях фосфорорганическими соединениями. К примеру, глутаматергической эксайтотоксичности предшествует холинергическая эксайтотоксичность, обусловленная избытком ацетилхолина [5, 43]. По мнению некоторых авторов, холинергическая эксайтотоксичность является причиной развития иных механизмов нейродегенерации: повышения проницаемости ГЭБ, отёка мозга, нейровоспаления, оксидативного стресса, избыточного поступления кальция в нервные клетки, дисфункции митохондрий, апоптоза и пр. [5, 18, 43].

Доказательства развития оксидативного стресса при отравлениях ФОС получены как в экспериментах *in vitro* [51, 52], так и в опытах на животных *in vivo* [53]. Имеются сведения о формировании оксидативного стресса у работников сельского хозяйства, имевших длительный контакт с фосфорорганическими инсектицидами. Отмечено понижение активности систем антирадикальной и антиперекисной защиты организма, нарастание процессов ПОЛ, повреждение ДНК, снижение концентрации восстановленного глутатиона [54–56].

При оценке оксидативного стресса на фоне отравления ФОС нередко отмечают не только изменения состояния антиоксидантных систем, повреждение ДНК и усиление процессов перекисного окисления липидов, но и сопутствующие нарушения функции митохондрий, развитие апоптоза и иные факторы нейродегенерации [51–53, 57]. Перечисленные процессы, формирующие паттерн нейротоксического действия ФОС, скорее всего, развиваются параллельно. Сложно определить, какой из этих механизмов является лидирующим. Очевидно только то, что им предшествует активация холинергических структур, эксайтотоксичность (холинергическая и глутаматергическая) и избыточное поступление кальция в нейроны и клетки глии. Сопутствующие отравлению судороги не являются необходимым условием развития оксидативного стресса, хотя и могут усиливать его [58].

Следовательно, нейродегенерация при интоксикациях ФОС, как и в случаях отравлений производными ртути, в качестве причинных факторов включает несколько процессов. Это также справедливо и для отставленных нарушений функции и структуры ЦНС после однократного воздействия ФОС, а также при хронических интоксикациях данными ядами.

Подробно изучены механизмы нейротоксичности при злоупотреблениях психостимуляторами. В целом они соответствуют факторам нейродегенерации, рассмотренным применительно к отравлениям производными ртути и ФОС [6, 7, 17]. Однако есть и особенности. Например, глутаматергическая эксайтотоксичность развивается параллельно с моноаминергической эксайтотоксичностью. Под последней понимают повышение концентраций дофамина, норадреналина и серотонина в синаптической щели, нарушения систем обратного захвата данных нейротрансмиттеров и накопления их в синаптических пузырьках, сдвиги активности ферментов метаболизма [7, 17].

Оба вида эксайтотоксичности сопровождаются повышением внутриклеточной концентрации кальция, нарушением функции митохондрий, развитием апоптоза [7, 59, 60].

Оксидативный стресс на начальном этапе формируется за счёт свободных радикалов и хинонов, образующихся при окислении дофамина. Возможно также накопление активных форм кислорода в процессе синтеза моноаминов [7, 59].

Механизмы нейродегенерации при отравлениях психостимуляторами развиваются параллельно и оказывают взаимное влияние друг на друга. Так, усиление процессов апоптоза, по-видимому, связано с вовлечением других факторов нейротоксичности: нарушений моноаминергической нейротрансмиссии, нейровоспаления, эксайтотоксичности,

оксидативного стресса, дисфункции митохондрий, повышения проницаемости ГЭБ и др. [6, 60]. Какова конкретная роль данных механизмов в реализации нейродегенерации, вызываемой наркотиками-стимуляторами, до конца не ясно. Поэтому общие представления о роли апоптоза в патогенезе интоксикаций психостимуляторами, а также в развитии нейротоксических эффектов окончательно не сформулированы.

Итак, процессы нейродегенерации при отравлениях различными нейротоксикантами протекают достаточно однотипно. Её универсальными механизмами являются нейровоспаление, оксидативный стресс, эксайтотоксичность, угнетение функции митохондрий, подавление нейрогенеза и глиогенеза, повышение проницаемости ГЭБ и апоптоз. Это доказывает универсальность феномена «нейротоксичность» применительно к нейротоксикантам химической природы.

## Заключение

При рассмотрении феномена «нейротоксичность» возникают определённые сложности: не до конца сформулировано чёткое представление об этиологических факторах данного явления, не создана всеобъемлющая классификация нейротоксикантов.

В то же время процессы нейродегенерации весьма сходны при отравлениях нейротоксикантами с различными механизмами действия, что доказывает универсальность феномена «нейротоксичность».

## ЛИТЕРАТУРА

(пп. 3–27, 29–37, 40–60 см. в References)

1. Куценко С.А. *Основы токсикологии*. СПб.: ООО «Издательство Фолиант»; 2004.
2. Софронов Г.А., Александров М.В., Головки А.И., Иванов М.Б., Рейнюк В.Л., Васильев С.А. и соавт. *Экстремальная токсикология: Учебник. 2-е изд., исправ.* Софронов Г.А., Александров М.В., ред. СПб.: Медкнига «ЭЛБИ-СПб»; 2016.
28. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. *Общие механизмы токсического действия*. Л.: Медицина; 1986.
38. Головки А.И. Каннабиноиды. Нейрохимия и нейробиология. *Успехи современной биологии*. 2011; 131 (3): 280-91.
39. Головки А.И., Головки Е.С., Иванов М.Б., Баринов В.А. Основы биологической активности психостимуляторов. *Успехи современной биологии*. 2017; 137 (3): 273-87.

## REFERENCES

1. Kucenko S.A. *The basics of toxicology [Osnovy toxiologii]*. SPb.: OOO «Izdatel'stvo FOLIANT»; 2004 (in Russian).
2. Sofronov G.A., Aleksandrov M.V., Golovko A.I., Ivanov M.B., Rejniuk V.L., Vasilev S.A., et al. *Extreme Toxicology: Textbook. 2<sup>nd</sup> ed., corrected.* Sofronov G.A., Aleksandrov M.V., eds. [Extremal'naya toxiologiya: Uchebnik. 2-e izd., isprav. Sofronov G.A., Aleksandrov M.V., red.] SPb.: Medkniga «ELBI-SPb»; 2016. (in Russian)
3. Singer R. Neurotoxicity in neuropsychology. In: Schoenberg M.R., Scott J.G., eds. *The little black book of neuropsychology: A syndrome-based approach*. Santa Fe, New Mexico. Springer Science+Business Media. 2011: 813-38.
4. Cannon J.R., Greenamyre J.T. The role of environmental exposures in neurodegeneration and neurodegenerative diseases. *Toxicol. Sci.* 2011; 124 (2): 225-50. DOI: 10.1093/toxsci/kfr239.
5. Chen Y. Organophosphate-induced brain damage: Mechanisms, neuropsychiatric and neurological consequences, and potential therapeutic strategies. *Neurotoxicology*. 2012; 33 (3): 391-400. DOI: 10.1016/j.neuro.2012.03.011.
6. Cunha-Oliveira T., Rego A.C., Oliveira C.R. Cellular and molecular mechanisms involved in the neurotoxicity of opioid and psychostimulant drugs. *Brain Res. Rev.* 2008; 58 (1): 192-208. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2008.03.002.
7. Gonçalves J., Baptista S., Silva A.P. Psychostimulants and brain dysfunction: a review of the relevant neurotoxic effects. *Neuropharmacology*. 2014; 87: 135-49. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.01.006.
8. Singh T.P., Singh O.M. Recent progress in biological activities of indole and indole alkaloids. *Mini Rev. Med. Chem.* 2018; 18 (1): 9-25. DOI: 10.2174/1389557517666170807123201
9. Pereira R.B., Andrade P.B., Valentão P. A comprehensive view of the neurotoxicity mechanisms of cocaine and ethanol. *Neurotox. Res.* 2015; 28 (3): 253-67. DOI: 10.1007/s12640-015-9536-x.
10. Cash W.J., McConville P., McDermott E., McCormick P.A., Callender M.E., McDougall N.I. Current concepts in the assessment and treatment of hepatic encephalopathy. *QJM*. 2010; 103 (1): 9-16. DOI: 10.1093/qjmed/hcp152.
11. Avdoshina V., Caragher S.P., Wenzel E.D., Taraballi F., Mocchetti I., Harry G.J. The viral protein gp120 decreases the acetylation of neuronal tubulin: potential mechanism of neurotoxicity. *J. Neurochem.* 2017; 141 (4): 606-13. DOI: 10.1111/jnc.14015.
12. Fike J.R. Physiopathology of radiation-induced neurotoxicity. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2011; 167 (10): 746-50. DOI: 10.1016/j.neuro.2011.07.005.
13. Hosseini S., Wilk E., Michaelsen-Preusse K., Gerhauser I., Baumgärtner W., Geffers R. et al. Long-term neuroinflammation induced by influenza A virus infection and the

- impact on hippocampal neuron morphology and function. *J. Neurosci.* 2018; 38 (12): 3060-80. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1740-17.2018
14. Megha K., Deshmukh P.S., Banerjee B.D., Tripathi A.K., Ahmed R., Abegaonkar M.P. Low intensity microwave radiation induced oxidative stress, inflammatory response and DNA damage in rat brain. *Neurotoxicology.* 2015; 51: 158-65. DOI: 10.1016/j.neuro.2015.10.009
  15. Zhi W.J., Wang L.F., Hu X.J. Recent advances in the effects of microwave radiation on brains. *Mil. Med. Res.* 2017; 4 (1): 29. DOI: 10.1186/s40779-017-0139-0. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5607572/> (Accessed 02 August 2020).
  16. Norton S. Toxic responses of the central nervous system. In: *Klaassen C.D., Amdur M.O., Doull J., eds. Casarett and Doull's toxicology. The basic science of poisons. 3rd ed.* New York: Macmillan; 1986: 359-86.
  17. Angoa-Pérez M., Anneken J.H., Kuhn D.M. Neurotoxicology of synthetic cathinone analogs. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2017; 32: 209-30. DOI: 10.1007/7854\_2016\_21
  18. Banks C.N., Lein P.J. A review of experimental evidence linking neurotoxic organophosphorus compounds and inflammation. *Neurotoxicology.* 2012; 33 (3): 575-84. DOI: 10.1016/j.neuro.2012.02.002
  19. Farina M., Avila D.S., da Rocha J.B., Aschner M. Metals, oxidative stress and neurodegeneration: a focus on iron, manganese and mercury. *Neurochem. Int.* 2013; 62 (5): 575-94. DOI: 10.1016/j.neuint.2012.12.006
  20. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Neurotoxicity information page (2020). Available at: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Neurotoxicity-Information-Page> (Accessed 02 August 2020).
  21. Spencer P.S., Lein P.J. Neurotoxicity. In: *Wexler P., ed. Encyclopedia of toxicology. 3rd ed.* Cambridge, Massachusetts: Academic Press; 2014; 3: 489-500.
  22. Smart D. Radiation toxicity in the central nervous system: mechanisms and strategies for injury reduction. *Semin. Radiat. Oncol.* 2017; 27 (4): 332-9. DOI: 10.1016/j.semradonc.2017.04.006
  23. Armada-Moreira A., Gomes J.I., Pina C.C., Savchak O.K., Gonçalves-Ribeiro J., Rei N. et al. Going the extra (synaptic) mile: Excitotoxicity as the road toward neurodegenerative diseases. *Front. Cell. Neurosci.* 2020; 14. DOI: 10.3389/fncel.2020.00090. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194075/> (Accessed 02 August 2020).
  24. Barua S., Kim J.Y., Yenari M.A., Lee J.E. The role of NOX inhibitors in neurodegenerative diseases. *IBRO Rep.* 2019; 7: 59-69. DOI: 10.1016/j.ibror.2019.07.1721
  25. Erinoff L. General considerations in assessing neurotoxicity using neuroanatomical methods. *Neurochem. Int.* 1995; 26 (2): 111-14. DOI: 10.1016/0197-0186(94)00105-4.
  26. Mohammad Ahmadi Soleimani S., Ekhtiari H., Cadet J.L. Drug-induced neurotoxicity in addition medicine: From prevention to harm reduction. *Progress in Brain Research.* 2016; 223: 19-41. DOI: 10.1016/bs.pbr.2015.07.004.
  27. Furlong H. *Investigation of the cellular and molecular mechanisms of radiation-induced bystander effects.* Doctoral thesis. Technological University Dublin. 2014: 1-245. Available at: <https://arrow.tudublin.ie/cgi/viewcontent.cgi?article=1156&context=sciendoc> (Accessed 02 August 2020).
  28. Golikov S.N., Sanotsky I.V., Tiunov L.A. *General mechanisms of toxicity [Obshchie mekhanizmy] toksicheskogo deystviya.* Leningrad: Medicina; 1986 (in Russian).
  29. Moser V.C., Aschner M., Richardson R.J., Philbert M.A. Toxic responses of the nervous system. In: *Klaassen C.D., ed. Casarett and Doull's toxicology: The basic science of poisons. 7th ed.* New York: McGraw-Hill; 2008: 631-64.
  30. Tilson H.A., Harry G.J. Principles of neurotoxicology. In: *Lester D.S., Slikker W. Jr, Lazarovici P., eds. Site selective neurotoxicity.* London, New York: Taylor and Francis e-Library; 2004: 3-15.
  31. Jiang X., Jin T., Zhang H., Miao J., Zhao X., Su Y. et al. Current progress of mitochondrial quality control pathways underlying the pathogenesis of Parkinson's disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019; 4578462. DOI: 10.1155/2019/4578462. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6710741/> (Accessed 02 August 2020).
  32. Ayala M.E., Velázquez D.E., Mendoza J.L., Monroy J., Domínguez R., Cárdenas M. et al. Dorsal and medial raphe nuclei participate differentially in reproductive functions of the male rat. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2015; 13 (1): 132. DOI: 10.1186/s12958-015-0130-0. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4672486/> (Accessed 02 August 2020).
  33. Hamadjida A., Frouni I., Kwan C., Huot P. Classic animal models of Parkinson's disease: a historical perspective. *Behav. Pharmacol.* 2019; 30 (4): 291-310. DOI: 10.1097/FBP.0000000000000441
  34. Shin H.C., Jo B.G., Lee C.Y., Lee K.W., Namgung U. Hippocampal activation of 5-HT<sub>1B</sub> receptors and BDNF production by vagus nerve stimulation in rats under chronic restraint stress. *Eur. J. Neurosci.* 2019; 50 (1): 1820-30. DOI: 10.1111/ejn.14368
  35. Andrews P.L. Physiology of nausea and vomiting. *Br. J. Anaesth.* 1992; 69 (Suppl. 1): S2-19. DOI: 10.1093/bja/69.supplement\_1.2
  36. Bond R.A., Ijzerman A.P. Recent developments in constitutive receptor activity and inverse agonism, and their potential for GPCR drug discovery. *Trends Pharmacol. Sci.* 2006; 27 (2): 92-6. DOI: 10.1016/j.tips.2005.12.007
  37. Kenakin T. Efficacy as a vector: the relative prevalence and paucity of inverse agonism. *Mol. Pharmacol.* 2004; 65 (1): 2-11. DOI: 10.1124/mol.65.1.2
  38. Golovko A.I. Cannabinoids. Neurochemistry and neurobiology. *Uspekhi sovremennoj biologii.* 2011; 131 (3): 280-91. (in Russian)
  39. Golovko A.I., Golovko E.S., Ivanov M.B., Barinov V.A. The basics of biological activity of psychostimulants. *Uspekhi sovremennoj biologii.* 2017; 137 (3): 273-87 (in Russian)
  40. Carocci A., Rovito N., Sinicropi M.S., Genchi G. Mercury toxicity and neurodegenerative effects. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 2014; 229: 1-18. DOI: 10.1007/978-3-319-03777-6\_1.
  41. Lohren H., Blagojevic L., Fitkau R., Ebert F., Schildknecht S., Leist M. et al. Toxicity of organic and inorganic mercury species in differentiated human neurons and human astrocytes. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2015; 32: 200-8. DOI: 10.1016/j.jtemb.2015.06.008.
  42. Takahashi T., Fujimura M., Koyama M., Kanazawa M., Usuki F., Nishizawa M. et al. Methylmercury causes blood-brain barrier damage in rats via upregulation of vascular endothelial growth factor expression. *PLoS One.* 2017; 12 (1): e0170623. DOI: 10.1371/journal.pone.0170623. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5261729/> (Accessed 02 August 2020).
  43. Kaur S., Singh S., Chahal K.S., Prakash A. Potential pharmacological strategies for the improved treatment of organophosphate-induced neurotoxicity. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2014; 92 (11): 893-911. DOI: 10.1139/cjpp-2014-0113
  44. Noshay M.M., Saad-Hussein A., Shahy E.M., El-Shorbagy H.M., Taha M.M., Abdel-Shafy E.A. Assessment of anticholinesterase toxicity, oxidative stress and antioxidant status in carbamate and organophosphorus pesticides exposed agricultural workers. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.* 2017; 9 (3): 205-9. DOI: 10.25258/ijpcr.v9i3.8319.
  45. Little J.P., Villanueva E.B., Klegeris A. Therapeutic potential of cannabinoids in the treatment of neuroinflammation associated with Parkinson's disease. *Mini Rev. Med. Chem.* 2011; 11 (7): 582-90. DOI: 10.2174/138955711795906905.
  46. Oztas E., Abudayyak M., Celiksoz M., Ozhan G. Inflammation and oxidative stress are key mediators in AKB48-induced neurotoxicity in vitro. *Toxicol. In Vitro.* 2019; 55: 101-7. DOI: 10.1016/j.tiv.2018.12.005
  47. Tomiyama K., Funada M. Cytotoxicity of synthetic cannabinoids found in "Spice" products: the role of cannabinoid receptors and the caspase cascade in the NG 108-15 cell line. *Toxicol. Lett.* 2011; 207 (1): 12-17. DOI: 10.1016/j.toxlet.2011.08.021.
  48. Tomiyama K., Funada M. Cytotoxicity of synthetic cannabinoids on primary neuronal cells of the forebrain: the involvement of cannabinoid CB<sub>1</sub> receptors and apoptotic cell death. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2014; 274 (1): 17-23. DOI: 10.1016/j.taap.2013.10.028
  49. Sarafan T., Verity M.A. Oxidative mechanisms underlying methyl mercury neurotoxicity. *Int. J. Dev. Neurosci.* 1991; 9 (2): 147-53. DOI: 10.1016/0736-5748(91)90005-7.
  50. Atchison W.D., Hare M.F. Mechanisms of methylmercury-induced neurotoxicity. *FASEB J.* 1994; 8 (9): 622-9. DOI: 10.1096/fasebj.8.9.7516300
  51. Altuntas I., Delibas N., Doguc D.K., Ozmen S., Gultekin F. Role of reactive oxygen species in organophosphate insecticide phosalone toxicity in erythrocytes in vitro. *Toxicol. In Vitro.* 2003; 17 (2): 153-7. DOI: 10.1016/S0887-2333(02)00133-9.
  52. Gultekin F., Ozturk M., Akdogan M. The effect of organophosphate insecticide chlorpyrifos-ethyl on lipid peroxidation and antioxidant enzymes (in vitro). *Arch. Toxicol.* 2000; 74 (9): 533-8. DOI: 10.1007/s002040000167
  53. Soltananejad K., Abdollahi M. Current opinion on the science of organophosphate pesticides and toxic stress: a systematic review. *Med. Sci. Monit.* 2009; 15 (3): RA75-90.
  54. Ranjbar A., Pasalar P., Abdollahi M. Induction of oxidative stress and acetylcholinesterase inhibition in organophosphorus pesticide manufacturing workers. *Hum. Exp. Toxicol.* 2002; 21 (4): 179-82. DOI: 10.1191/0960327102ht2380a
  55. Shadnia T., Azizi E., Hosseini R., Khoei S., Fouladdel S., Pajoumand A. et al. Evaluation of oxidative stress and genotoxicity in organophosphorus insecticide formulators. *Hum. Exp. Toxicol.* 2005; 24 (9): 439-45. DOI: 10.1191/0960327105ht5490a
  56. Sharma R.K., Upadhyay G., Siddiqi N.J., Sharma B. Pesticides-induced biochemical alterations in occupational North Indian suburban population. *Hum. Exp. Toxicol.* 2013; 32 (11): 1213-27. DOI: 10.1177/096032711247835
  57. Kaur P., Radotra B., Minz R.W., Gill K.D. Impaired mitochondrial energy metabolism and neuronal apoptotic cell death after chronic dichlorvos (OP) exposure in rat brain. *Neurotoxicology.* 2007; 28 (6): 1208-19. DOI: 10.1016/j.neuro.2007.08.001
  58. Pearson J.N., Patel M. The role of oxidative stress in organophosphate and nerve agent toxicity. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2016; 1378 (1): 17-24. DOI: 10.1111/nyas.13115
  59. Cadet J.L., Krasnova I.N. Molecular bases of methamphetamine-induced neurodegeneration. *Int. Rev. Neurobiol.* 2009; 88: 101-19. DOI: 10.1016/S0074-7742(09)88005-7
  60. Planeta C.S., Lepesch L.B., Alves R., Scavone C. Influence of the dopaminergic system, CREB, and transcription factor-κB on cocaine neurotoxicity. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2013; 46 (11): 909-15. DOI: 10.1590/1414-431X20133379

## ОБ АВТОРАХ:

**Головко Александр Иванович (Golovko Alexandr Ivanovich)**, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова» ФМБА России, 192019, Санкт-Петербург, Российская Федерация. E-mail: [prgolovko@inbox.ru](mailto:prgolovko@inbox.ru)

**Ивницкий Юрий Юрьевич (Ivniitsky Jury Jurievich)**, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова» ФМБА России, 192019, Санкт-Петербург, Российская Федерация. E-mail: [neugierig@mail.ru](mailto:neugierig@mail.ru)

**Иванов Максим Борисович (Ivanov Maksim Borisovich)**, доктор медицинских наук, доцент, Председатель Санкт-Петербургской общественной организации токсикологов, 192019, Санкт-Петербург, Российская Федерация. E-mail: [kkbk@bk.ru](mailto:kkbk@bk.ru)

**Рейнюк Владимир Леонидович (Rejniuk Vladimir Leonidovich)**, доктор медицинских наук, доцент, Временно Исполняющий Обязанности директора ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова» ФМБА России, 192019, Санкт-Петербург, Российская Федерация. E-mail: [vladton@mail.ru](mailto:vladton@mail.ru)