

УДК 547.258.11:612.82]615.9

ОБОЗРЫ

ОСНОВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И МЕХАНИЗМЫ
НЕЙРОТОКСИЧНОСТИ ОЛОВООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

РОЗАНОВ В. А., ШАФРАН Л. М.

Всесоюзный НИИ гигиены водного транспорта МЗ СССР, Одесса

На примере группы оловоорганических соединений (ООС) представлены основные проявления и возможные механизмы нейротоксического действия. Продемонстрирован широкий спектр эффектов ООС на состоянии основных жизненно важных процессов мозга (энергетический метаболизм, состояние биомембран и миелина, синтез и функции нейроспецифических белков, синаптические процессы).

Анализ основных нейроморфологических проявлений токсичности (избирательная нейрональная гибель в гиппокампе) в сочетании с другими признаками (снижение содержания и транспорта ГАМК, нейрофизиологические признаки нейрональной гиперактивности) дает основание полагать, что одним из существенных компонентов повреждающего действия ООС на нервную ткань является нарушение процессов центрального торможения.

Представлена обобщающая схема основных проявлений и механизмов реализации нейротоксического действия, определяющая стратегию изучения нейротоксичности в эксперименте.

Проблема нейротоксичности в настоящее время имеет в основном два аспекта. С одной стороны, это поиск нейротоксинов со специфическим узконаправленным механизмом действия и их использование в качестве инструмента нейрохимических исследований [1—3], с другой стороны—это выявление нейротоксического действия у многочисленных промышленных токсикантов, пестицидов, компонентов полимерных материалов и других химических загрязнителей внешней среды, общее число которых постоянно растет [4]. Согласно экспертным оценкам, прямым или опосредованным нейротоксическим действием обладают до 28% известных химических загрязнителей [5], при этом вполне вероятно, что нейротоксические свойства многих веществ остаются невыявленными. В литературе имеются сведения о множественности эффектов различных токсикантов по отношению к нервной ткани, что отражает, с одной стороны, разнообразие механизмов их действия, а с другой—попытки найти новые чувствительные тесты на нейротоксичность. В результате работы международной группы специалистов под эгидой ВОЗ, Международной организации труда и Экологической Программы ООН был создан основополагающий документ [6], регламентирующий основные прин-

ципы и методы оценки нейротоксичности, что, в свою очередь, отражает уровень недавних представлений об основных проявлениях и механизмах нейротоксического действия. В то же время, в связи с быстрым развитием нейробиологии уже в последние годы наметился сдвиг в область изменений на молекулярном уровне как первоосновы последующих проявлений нейротоксического эффекта. Эту тенденцию можно проследить на примере группы оловоорганических соединений (ООС), интенсивно изучаемых в последнее время. Интерес к ООС обусловлен несколькими причинами, и прежде всего тем, что эти вещества проявляют отчетливое нейротоксическое действие по множеству тестов, что дает возможность на их примере рассмотреть многообразие проявлений нейротоксичности и их механизмы. Следует подчеркнуть, что, несмотря на то, что общая токсикология ООС нашла отражение в ряде обзорных статей [7—9] и справочных руководствах [10, 11], вопрос о нейробиологических механизмах их токсичности в отечественной литературе специально не обобщался. Имеющиеся в мировой литературе обзоры касаются только отдельных аспектов нейротоксичности ООС [12—14]. В то же время, в нашей стране вещества этого класса нашли широкое распространение в составе пластмасс, в качестве стабилизаторов масел и каучуков, а также компонентов необрастающих красок для судостроения и используются в гигиеническом регламентировании с учетом нейротоксических эффектов. Эти соображения послужили толчком для подготовки настоящего обзора.

Общая токсикологическая характеристика и клинические проявления интоксикации ООС. Согласно имеющимся экспериментальным данным, по мере увеличения молекулярной массы органических радикалов острая токсичность ООС снижается [7—9]. Тетра- и триалкильные производные более токсичны, чем ди- и моноалкильные [7, 11]. Выраженная нейротоксичность характерна в основном для низших трехзамещенных гомологов (триметил- и триэтилолово) [11, 15], которым посвящена основная масса исследований нейротоксикологического характера. Острая интоксикация триметилоловом у животных сопровождается снижением массы тела, судорогами, впоследствии нарастающей мышечной слабостью, тремором всего тела, вокализацией и повышенной агрессивностью, а также многообразными поведенческими нарушениями, выявляемыми с помощью специальных тестов [7, 18, 17]. Большинство ООС относятся к веществам I—II класса опасности, согласно принятой в СССР классификации [16].

Нейроповеденческие проявления интоксикации ООС. Нарушения поведения и когнитивной сферы являются чувствительным показателем нейротоксичности [17]. Применительно к триалкилзамещенным производным олова эти нарушения подробно описаны в обзоре [14]. Вкратце основные проявления нейроповеденческой токсичности ООС сводятся к следующему. Триметилолово в дозах $55—35 \cdot 10^{-6}$ моль/кг, что составляет 0,13—0,70 от LD_{50} при внутрижелудочном введении вызывает у крыс и макак проявления гиперактивности [19, 20] и в

то же время у животных наблюдаются отчетливые и длительные (до 40 суток) нарушения способности к научению (условно-рефлекторная реакция с пищевым подкреплением) [21] и оперантного поведения [19, 20]. Нарушения выработанного поведения при действии триметиллолова наблюдались как у млекопитающих, так и в опытах на птицах, причем при меньших пороговых дозах [22]. Ряд данных, касающихся повышенного потребления алкоголя в условиях свободного выбора под влиянием триметиллолова [23], нарушения отрицательного условного рефлекса на подслащенную воду [24] и безусловного рефлекса на воздушную струю [25] свидетельствуют о возможных нарушениях сенсорных функций и эмоциональной сферы.

Триэтиллово проявляет схожее нейротоксическое действие. Так, после однократной инъекции новорожденным крысам триэтиллово в дозе $6,2 \cdot 10^{-6}$ и $12,4 \cdot 10^{-6}$ моль/кг (что составляет соответственно 1/40 и 1/20 от LD_{50} при подкожном введении и не влияет на прирост массы тела в постнатальном периоде) у животных выявлены повышение спонтанной двигательной активности, снижение реакции испуга на воздушную струю и звуковой сигнал, увеличение латентного периода реакции пассивного избегания на болевое раздражение [26]. При больших дозах (1/10 от LD_{50}) токсиканта проявлялись изменения мышечного тонуса, паралич задних конечностей, тремор, нарушение координации движений, снижение спонтанной двигательной активности и нарушение функции сенсорных систем [14, 27, 28]. В дозах, составляющих 0,25–0,75 от LD_{50} при подкожном введении триэтиллово в течение месяца снижало болевую чувствительность у крыс [25].

Подводя итоги изучению нейроповеденческих проявлений токсичности ООС, следует подчеркнуть, что в основном они относятся к низшим гомологам—триметил- и триэтиллово. Лишь в последнее время появились данные о нейроповеденческих сдвигах, вызванных бис(три-*n*-бутиллово)оксидом [29]. Характер нейроповеденческих нарушений свидетельствует о нарушении сенсорных функций, эмоциональной сферы, способности к научению, нарушении кратковременной памяти и консолидации следа памяти и грубых изменениях двигательной функции и координации движений.

Нейрофизиологические проявления токсичности ООС. Результаты нейрофизиологических исследований в основном согласуются с приведенными выше данными. Так, в одной из наиболее обстоятельных работ [30] было показано, что при регистрации электроэнцефалограммы у кроликов с помощью униполярных вживленных в кору электродов и интоксикации дихлордибутилловоом ($0,33 \cdot 10^{-3}$ моль/кг или 0,57 от LD_{50} , внутривенно) выявляется стойкое диффузное возбуждение корковых структур (сдвиг в область быстрых колебаний, снижение амплитуды, десинхронизация). Триэтиллово в значительно меньшей дозе ($0,01 \cdot 10^{-3}$ — $0,04 \cdot 10^{-3}$ моль/кг, внутривенно) через 12 и 24 ч после введения вызывало у крыс в коре медленно-волновую активность, которая на 2-е сутки сменялась резко выражен-

ной патологической картиной с увеличением числа дельта волн, появлением спайков и изоэлектрических участков различной длительности [31]. Авторы подчеркивают сходство полученной кортикографической картины с изменениями, сопровождающими нарушение мозгового кровообращения и отек мозга. В условиях *in vitro* на срезах гиппокампа крыс показано, что аппликация триметилолова приводит к деполяризации гранулярных клеток и нарушениям их взаимодействия с другими клетками [32]. Авторы считают, что триметилолово вызывает нарушение механизмов центрального торможения [32].

В целом, приведенные данные свидетельствуют, что одним из механизмов токсического действия ООС является перевозбуждение нервных клеток, приводящее к их последующему повреждению.

Нейроморфологические проявления токсичности ООС. Основными проявлениями нейротоксичности ООС являются дистрофические изменения нейронов и более грубые изменения, вплоть до гибели нервных клеток, причем преимущественно в структурах лимбической коры [20, 33—35]. Известно, что нейроны лимбической коры, особенно пирамидные клетки полей СА₁ и СА₂ гиппокампа относятся к разряду легко повреждающихся при гипоксических и ишемических состояниях [36, 37]. В качестве основных причин такой селективной чувствительности к нехватке О₂ и субстратов окисления рассматривается склонность этих нейронов к гиперактивности из-за сильного возбуждающего влияния кислых аминокислот (глутамата и аспартата) и входящего тока Са²⁺ [36—38]. В ряде работ подчеркивается, что нейрональная гибель в полях СА₁ и СА₂ гиппокампа под влиянием ООС непосредственно связана с их влиянием на возбудимость этих нейронов [20, 33, 34, 39]. Отмечено, что введение кортистерона перед интоксикацией триметилоловом защищает нейроны гиппокампа от гибели, что связывают со снижением их возбудимости под влиянием стероидов [39]. Имеются данные, из которых следует, что одной из причин гибели пирамидных клеток может быть нарушение нейрокommунникативных процессов, в частности, между ними и зернистыми клетками [40].

В целом эти факты дают основание полагать, что одним из компонентов повреждающего действия ООС является срыв механизмов торможения и перевозбуждение с последующим повреждением наиболее чувствительных нейронов гиппокампа по гипоксическому механизму. Учитывая известную роль гиппокампа в формировании следа памяти, можно прийти к выводу, что эти сведения хорошо согласуются с приведенными выше данными о нарушении процесса обучения животных при интоксикации ООС.

Следует, однако, отметить, что повреждения нейронов являются лишь одним из морфологических проявлений токсичности ООС. Их действие проявляется не только нарушениями в сером, но и в белом веществе мозга. Так, при внутривенном введении триметилолова уже через несколько часов после инъекции отмечается отек белого вещества и вакуолизация миелина [41], а при инкубации срезов

n. opticus в присутствии триэтилолова нарушается дифракционный рисунок миелина [42]. В целом ряде работ отмечено, что триэтилолово вызывает выраженный отек мозга с увеличением общего содержания воды [43] и ее отложением между слоями миелина [44, 45]. Выраженные явления отека белого вещества при интоксикации низшими гомологами трехзамещенных ООС дают основание рассценивать эти вещества как средства для моделирования дегенеративных расстройств ЦНС [14]. Следует подчеркнуть, что нейроморфологические нарушения возникают в том же диапазоне доз ООС, что и нейроповеденческие сдвиги, хотя по времени возникновения они заметно запаздывают [14].

Таким образом, основными морфологическими проявлениями нейротоксичности ООС являются избирательное повреждение пирамидных нейронов лимбической коры и нарушения структуры миелина, сопровождающиеся отеком белого вещества.

Нейрохимические механизмы токсичности ООС. Анализ литературы показывает, что проявления токсического действия ООС на нервную ткань на нейрохимическом уровне могут быть в принципе разделены на три группы: нейрометаболические сдвиги, отражающие фундаментальные метаболические процессы применительно к нервной ткани; изменения состояния и обмена нейроспецифических белков и липидов и собственно нейрохимические изменения, отражающие состояние медиаторных систем мозга и синаптических процессов.

Уже в первых работах по изучению биологического действия ООС было показано угнетение ими реакций цикла трикарбоновых кислот и окислительного фосфорилирования, торможение поглощения O_2 срезами коры головного мозга [47]. В экспериментах *in vitro* триэтилолово в концентрации 10^{-5} М ингибирует дыхание митохондрий на 60% [46], угнетает окисление глутамата, в меньшей степени сукцината, а при больших концентрациях — пирувата [46, 47]. В аналогичных экспериментах подтверждено, что ООС самой различной химической структуры являются ингибиторами дыхания митохондрий, причем у большинства исследованных соединений IC_{50} лежит в пределах $0,9—2,5 \cdot 10^{-6}$ М [48]. Эти факты рассматриваются как проявления мембранотропного повреждающего действия гидрофобных ООС, что находит подтверждение при анализе состояния и других мембраносвязанных ферментных систем мозга, в частности АТА-аз [49]. В последнем случае эффективные концентрации для гомогенатов нервной ткани составляют $60—240 \cdot 10^{-6}$ М. Таким образом, ООС повреждают мембраносвязанные ферментные системы, и, прежде всего, ферменты биоэнергетики, вызывая состояние, близкое к тканевой гипоксии. В связи с этим, представляет интерес работа, в которой внутривенное введение триэтилолова ($14 \cdot 10^{-6}$ моль/кг) сопровождалось помещением животных в среду, обедненную (10%) или обогащенную (40% и 100%) кислородом [50]. Выяснилось, что пребывание в среде с повышенным парциальным давлением O_2 усиливает влияние триэтилолова, в частности на надпочечники, что можно

рассматривать как суммацию мембранотоксического эффекта триметилолова и O_2 .

Мембранотропное действие триметилолова ($5 \cdot 10^{-6}$ моль/кг внутривенно), ежедневно, в течение 8 дней) проявляется также в резком усилении перекисного окисления липидов мембран, общем снижении их содержания, повышении липазной активности, изменении процентного содержания холестерина и ганглиозидов, преимущественно в мозжечке и стволе мозга [51]. Особое внимание следует обратить на уменьшение содержания ганглиозидов, что может иметь существенное значение в развитии неврологических нарушений. Так, спустя 8,5 месяцев после перорального введения животным триметилолова в дозе $30 \cdot 10^{-6}$ моль/кг (0,6 от LD_{50}) в экстрактах переднего мозга, ствола, мозжечка и миндаля общее содержание холестерина и фосфолипидов было нормальным, в то время как в составе ганглиозидов, особенно в переднем мозгу, отмечено увеличение содержания $GD1b$ и $GM1$. В стволе мозга снижалось содержание $GT1b$ и увеличивалось содержание $GD1b$ [52].

Нарушение нативной структуры биомембран неминуемо влечет за собой дезорганизацию многих тонких механизмов передачи биологического сигнала, модулируемого мембраносвязанными ферментными системами. В частности, показано, что интоксикация триэтилоловом ($41 \cdot 10^{-6}$ моль/кг массы внутривенно) приводит к угнетению функции ФДЭ, гидролизующей 3,5-сАМР, во фракции частиц и цитозоля гомогенатов головного мозга крыс [53].

К числу наиболее чувствительных нейрохимических показателей токсичности ООС может быть отнесено состояние нейроспецифических белков. Наиболее отчетливо эти изменения выявляются в раннем постнатальном периоде, когда в процессе созревания мозга идет интенсивный биосинтез этих белков. Так, введение крысам на 5-й день постнатального периода триметилолова ($25-30 \cdot 10^{-6}$ моль/кг массы тела, внутривенно) через 1, 2 и 6 недель приводило к снижению содержания синапсина I в гиппокампе [54]. У половозрелых животных при введении триметилолова ($18-45 \cdot 10^{-6}$ моль/кг, внутривенно) содержание синапсина I в нервной ткани также снижалось, при этом наблюдалось торможение эндогенного и стимулированного сАМР-зависимого фосфорилирования этого нейроспецифического белка в гиппокампе [55]. Эти изменения сохранялись в течение 2-3 месяцев, после однократной инъекции триметилолова и сопровождалась общим снижением содержания белка и гибелью пирамидных нейронов гиппокампа, в то же время наблюдалась пролиферация глиальных клеток и 3-5-кратное увеличение содержания астроцитарного глиального фибриллярного белка [56]. Эти данные подтверждены в работе Вегга и соавт. [52], в которой также отмечено снижение содержания мест связывания кортикостероидов в гиппокампе. Можно предполагать, что ускоренное размножение глиоцитов и признаки их метаболической активности отражают реакцию на нейрональную гибель в гиппокампе при интоксикации ООС.

В последующих работах было показано, что не только классический нейротоксический агент триметилолово, но и другие ООС, в частности трибутилолово и бис(три-*n*-бутилолово)оксид, при поступлении в организм, особенно в раннем постнатальном периоде, вызывают нарушения синтеза целого ряда нейронспецифических и глиоспецифических белков—белка р38, нейрофиламента 200, основного белка миелина и глиального фибриллярного кислого белка [57, 58]. Наиболее выраженными были сдвиги в содержании белка р38 и основного белка миелина в мозжечке; снижение содержания белков возникало при дозах вводимых веществ, которые не влияли на массу мозга, и исчезали по мере взросления животных [57].

Наблюдаемые сдвиги в биосинтезе и содержании нейроспецифических белков, особенно синапсина I, свидетельствуют о нарушении синаптических процессов при действии ООС. В ряде работ на основании косвенных данных высказываются предположения о преимущественном нарушении механизмов торможения в ЦНС при действии ООС [29, 32]. Многократное введение новорожденным крыс триметил- и триэтилолова ($5.5 \cdot 10^{-6}$ и $1 \cdot 10^{-6}$ моль/кг соответственно, ежедневно в течение 27 дней, внутривентриально) приводит к исходу 2-месячного постнатального периода к снижению концентрации ГАМК в гиппокампе при сохранении концентрации АХ, холина, диоксифенилацетата, гомованилиновой кислоты и норадреналина [59]. Таким образом, возможно, дефицит обусловленного ГАМК торможения действительно играет определенную роль в развитии неконтролируемого перевозбуждения и последующего повреждения пирамидных нейронов гиппокампа. Однако, вероятнее всего, это связано со спецификой нейронных систем гиппокампа, поскольку нарушение медиаторных систем при действии ООС не носит специфического узконаправленного на отдельные структуры мозга характера. Так, триметилолово *in vivo* и *in vitro* тормозит поглощение фракцией грубых синапсом из мозга крысы как ГАМК, так и других нейромедиаторов [60]. Разнообразные проявления нейроповеденческой токсичности и глубокие метаболические сдвиги в ЦНС при действии ООС свидетельствуют об их взаимодействии со многими медиаторными системами—ГАМК-ергической, норадренергической, дофаминергической, серотонинергической [14]. Кроме того, различные токсические эффекты ООС могут реализовываться по различным механизмам. Так, прямое нейротоксическое действие на наиболее чувствительные к повреждению клетки гиппокампа, вероятнее всего, связано с дефицитом торможения, обусловленного ГАМК, в то время как угнетение обратного захвата ГАМК в нейроструктурах может лежать в основе антиконцептивного действия ООС в силу замедленной инактивации медиатора и нарастающего торможения определенных групп нейронов [60, 61]. Эти соображения подтверждаются тем, что антиконцептивное действие триметилолова усиливается при одновременном введении ингибиторов обратного захвата и метаболизма ГАМК—глутаматовой кислоты и γ -винил-ГАМК [61], и ослабляется под действием бикакуллина, но

не налоксона [60]. Представляет интерес тот факт, что характер, локализация и, по-видимому, механизм формирования патологических очагов в гиппокампе и других структурах лимбической коры при интоксикации триметилоловом и введении конформационно жесткого аналога глутамата канниевой кислоты различен [62]. Это обстоятельство, а также тот факт, что барбитураты подавляют судорожные очаги, индуцированные ООС [62], а триэтилолово блокирует судороги, вызванные введением антагонистов ГАМК-рецепторов [63], косвенно свидетельствуют о срыве процессов торможения как о начальном звене патологического процесса, за которым следует, по-видимому, избыточная активация системы возбуждающих аминокислот.

Ряд данных свидетельствует о вовлечении в процесс повреждения, связанный с действием ООС, холинергической и дофаминергической систем мозга. Так, внутримышечное введение половозрелым крысам триметилолова в дозе $14,5$ и $17,5 \cdot 10^{-6}$ моль/кг приводит к снижению плотности *m*-холинорецепторов на нейронах гиппокампа [64]. В модельных экспериментах на синапсоммах из электрического органа угря *Torpedo marmorata*, чрезвычайно богатого *n*-холинорецепторами, показано, что преникубация с триметилоловом в концентрации $3,5 \cdot 10^{-3}$ М тормозит высвобождение АХ деполаризующими агентами [65]. Трибутилолово вызывало аналогичный, но менее выраженный эффект, однако в отличие от триметилолова оно стимулировало высвобождение АХ из интактных синапсомом [65]. Эффекты триметилолова воспроизведены на переживающих срезах полосатого тела мышей [65]. Таким образом, ООС могут вмешиваться в тонкую регуляцию ацетилхолиновой медиации, что может быть одной из причин нарушения межнейрональной коммуникации в головном мозгу, а также и в периферической и вегетативной НС.

Изменения в системе биогенных аминов мозга наиболее выражены при интоксикации триэтилоловом. Показано, что триэтилолово снижает в головном мозгу уровень норадреналина [66] и дофамина [67] через 7—21 сутки после введения в дозе $22 \cdot 10^{-6}$ моль/кг, а также общее содержание серотонина [68]. Определенное влияние на метаболизм катехоламинов оказывает и триметилолово. Так, через 7 суток после внутрижелудочного введения триметилолова в дозе $39 \cdot 10^{-6}$ моль/кг крысам выявлено снижение уровня дофамина и 3,4-дигидроксифенилацетата в *n. accumbens*, содержания серотонина и повышение уровня 5-гидроксииндолпропионовой кислоты в стриатуме и *n. accumbens* [69]. При этом обнаружено дозозависимое снижение метаболического оборота серотонина при неизменном обороте дофамина [69]. Все это дает основание предположить нарушение регулируемых процессов биосинтеза медиаторов катехоламинного ряда и других биогенных аминов.

Другой точкой приложения действия ООС может быть эффекторный механизм реализации медиаторного действия катехоламинов—аденилатциклазная система. Так, показано, что триэтилово в трифенилолово *in vitro* при добавлении к гомогенатам мозга ингибируют базальную активность аденилатциклазы, не влияя на стимулируемую

норадреналином и дофамином активность [70]; в условиях *in vivo*, тем не менее, существенного снижения уровня сАМР под действием ООС не выявлено [70]. В то же время, связывание дофаминового агониста [³H]спиперона с дофаминовым рецептором при интоксикации триметилоловом существенно не изменялось [69].

Таким образом, интоксикация ООС приводит к многообразным нарушениям медиаторных систем мозга. Многие звенья медиаторного цикла (в частности, везикулярная секреция) при этих условиях еще практически не изучены. Однако накопленный материал позволяет сделать заключение, что одним из компонентов нейротоксического действия ООС является нарушение взаимоотношений между медиаторными системами, что, наряду с метаболическими сдвигами, может лежать в основе поведенческих эффектов.

Заключение

Приведенные данные свидетельствуют о множественности механизмов нейротоксического действия ООС. Особое внимание привлекают такие моменты, как нейрометаболические эффекты (угнетение энергетического метаболизма), нарушение биосинтеза белков, в том числе нейроспецифических, нарушение структуры миелина, признаки преимущественного дефицита обусловленного ГАМК центрального торможения, а также нарушения других медиаторных систем. Все эти изменения свидетельствуют о неспецифическом характере повреждающего действия ООС, когда в патологический процесс вовлекается сразу множество жизненно важных для головного мозга явлений. Вероятнее всего, все они являются производными от наиболее общих механизмов влияния ООС на биологические системы. Таковым, по-видимому, является их мембранотропное действие, а после стадий биотрансформации — токсическое действие олова, как тяжелого металла. Об этом, в частности, свидетельствуют данные по измерению содержания SH-групп в тканях [71]. Не исключено также прямое модифицирующее действие ООС на гемсодержащие белки, как на гемоглобин, так и на цитохромы.

В ряде работ продемонстрированы гепатотоксические эффекты ООС [72, 73] и их угнетающее влияние на иммунный статус организма [74, 75], действие на выделительную функцию почек [76]. В связи с этими данными следует ожидать, что некоторые проявления могут быть вторичными, обусловленными влиянием на экстраневральные системы. В то же время, ранние нейроповеденческие и нейроморфологические сдвиги, целый ряд нейрохимических нарушений, в частности нарушение синтеза нейроспецифических белков и состояние миелина, свидетельствуют об избирательной нейротоксичности ООС, что может рассматриваться как специфическое действие данного класса соединений. Многообразие проявлений и механизмов этого действия позволяет на примере ООС представить обобщенную схему, отражающую возможные типы нейротоксических эффектов в соответ-

ствии с современными представлениями о структуре и функции ЦНС.

Эта схема не претендует на исчерпывающую полноту и является попыткой систематизировать все многообразие нейротоксических эффектов, так или иначе реализуемых через нейрохимические процессы, лежащие в основе работы мозга. Она базируется не только на ана-

Группы нейротоксичности и токсикологические эксперименты	Наблюдаемые изменения
Нейроповеденческие	Изменения спонтанной двигательной и исследовательской активности, сенсорных функций, эмоциональной сферы, пищевого и полового поведения, условно-рефлекторной деятельности и консолидации навыков.
Нейрофизиологические	Изменения интегральных показателей деятельности ЦНС, скорости проведения нервных импульсов, состояния нервно-мышечной передачи, изменения функциональной активности нервных центров, нейрональных групп, отдельных нейронов.
Нейроморфологические	Макро- и микроскопические изменения нейроцитов и сосудистого компонента, изменения цитоархитектоники нейронов, ультраструктурные нарушения биомембран, синаптического аппарата, субклеточных структур, изменения нейрональных взаимоотношений.
Нейрохимические и иммунологические	Изменения фундаментальных биохимических процессов— энергообеспечения, биосинтеза белка, протеолиза, нарушения надмолекулярной организации энзиматических систем и комплексов, изменения скорости и направленности реакций биокатализа. Сдвиги в содержании и обмене нейроспецифических белков и пептидов, ковалентная модификация белков. Изменения специфических характеристик синаптических процессов—синтеза, везикулярного высвобождения, циторецепции, обратного пресинаптического захвата и глиального поглощения нейромедиаторов, механизмов функционального сопряжения рецепторных и эффекторных систем, структуры и функции канал-рецепторных образований и аппарата их управления. Развитие аутоиммунных процессов на фоне измененной проницаемости ГЭБ.

лизе приведенного фактического материала, но и на многочисленных данных, представленных в руководстве ВОЗ [6]. Схема намечает также стратегию нейротоксикологического эксперимента, проводимого с целью выявления нейротоксических свойств у ксенобактерицидов.

THE MAIN MANIFESTATIONS AND MECHANISMS OF NEUROTOXICITY OF THE TIN-ORGANIC COMPOUNDS

ROSANOV V. A., SHAFRAN L. M.

All-Union Scientific Research Institute of aquatic transport, USSR
Ministry of Public Health, Odessa

The main manifestations and possible mechanisms of neurotoxic effects of a group of tin-organic compounds (TOC) have been represented. The wide spectrum of TOC effect upon the state of vitally important processes in brain (energetic metabolism, biomembrane and myelin state, neurospecific proteins synthesis and functions, synaptic processes) has been demonstrated. The analysis of the main neuromorphological manifestations of toxicity (selective neuronal death in hippocampus) in conjunction with other indications (decrease of GABA content and transport, neurophysiological symptoms of the neuronal hyperactivity) give ground to suppose that the disturbance of central inhibition processes is one of the sufficient components of TOC injuring action upon the nervous tissue. The summarizing scheme of neurotoxic action manifestations and realization mechanisms that determines the strategy of experimental studies of neurotoxicity has been represented.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хухо Ф. Нейрохимия. Основы и принципы, М., Мир, 1990.
2. Caatsch C. G. Vierteljahresschr. Naturforsch. Ges. Zürich, B. 132, № 4, S. 191—254, 1987.
3. Harvey A. L., Anderson A. J. Pharmacol. and Ther., v. 31, № 1—2, p. 33—55, 1985.
4. Experimental and clinical neurotoxicology (ed. by Spencer P. S., Schaumburg H. H.) Baltimore, Williams and Wilkins Company, 1980.
5. Anger W. K. Neurobehav. Toxicol. Teratol. v. 6, p. 147—153, 1984.
6. Principles and methods for the assesment of neurotoxicity associated with exposure to chemicals, WHO, Geneva, 1986.
7. Иванцкий А. М. Фармакология и токсикология, т. 26, № 5, с. 629—632, 1963.
8. Мазас В. Т., Изумнов А. С., Цай В. Н., Шлепнина Т. Г. Гигиена и санитария, № 4, с. 14—18, 1977.
9. Klein S., Woggon H. Z. gesamt. Hyg., B. 29, № 5, S. 246—249, 1983.
10. Данишевский С. Л. Олово и его соединения.—В кн.: Вредные вещества в промышленности, т. 2, Л., Химия, 1971.
11. Олово и оловоорганические соединения (предварительный обзор), Сер. Гигиенические критерии состояния окружающей среды, Женева, ВОЗ, 1984.
12. Reuhl K. R., Cranmer J. M. Neurotoxicology, v. 5, p. 187—204, 1984.
13. Morell P., Mailman R. B.—In: Neurotoxicants and neurobiological functions Effects of organohelvy Metals (ed. by H. A. Tilson, S. B. Sparber). N. Y., John Wiley and Sons, p. 202—229, 1987.
14. McMillan D. E., Wenger G. R. Pharmacol. Rev., v. 37, № 4, p. 365—379, 1985.
15. Snodij N. G., Gersel A. A. J., Van, Penninks A. H., Seinen W. Toxicol. and Appl. Pharmacol., v. 81, № 2, p. 274—286, 1985.
16. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. ГОСТ ССБТ (12.1.007-76).

17. *McMillan D.* Environ. Health Respect., v. 76, p. 155—164, 1987.
18. *Brown A. W., Aldridge W. N., Street B. W., Verschoyle R. D.* Am. J. Pathol., v. 97, p. 59—82, 1979.
19. *Swartzwelder H. S., Dyer R. S., Holakan W., Myers K. D.* Neurotoxicology, v. 2, № 3, p. 589—593, 1981.
20. *Evans H. L., Bushnell P. J., Reuhl K. D., Graere J. F.* Toxicologist, v. 6, № 1, p. 21, 1986.
21. *Sparber S. B., Cohen C. A., Messing R. B.* Life Sci., v. 42, № 2, p. 171—177, 1988.
22. *Idemudia S. O., McMillan D. E.* J. Pharmacol. and Exp. Ther., v. 243, № 1, p. 241—246, 1987.
23. *Myers R. D., Swartzwelder H. S., Dyer R. S.* Psychopharmacology, v. 78, № 1, p. 24—32, 1982.
24. *Peele D. B., Farmer J. D., Coleman J. F.* Psychopharmacology, v. 97, p. 521—528, 1989.
25. *Ruppert P. H., Dean K. F., Reiter L. W.* Toxicol. Lett., v. 23, № 1, p. 33—38, № 1, 1984.
26. *Harry G. J., Tilson H. A.* Neurotoxicology, v. 2, № 2, p. 283—296, 1981.
27. *Reiter L., Kidd K., Heavner G., Ruppert P.* Neurotoxicology, v. 2, № 1, p. 97—111, 1981.
28. *Young J. S., Fechter L. D.* Toxicol. and Applied Pharmacol., v. 82, p. 87—93, 1986.
29. *Crofton K. M., Dean K. F., Boucek V. M., Rosen M. B., Sheets L. P., Chernoff N., Reiter L. W.* Toxicol. and Appl. Pharmacol., v. 97, № 1, p. 113—123, 1989.
30. *Мазев В. Т., Лосев Н. И., Волков В. А.* Бюл. эксперим. биол. и мед., т. 66, № 11, с. 72—74, 1968.
31. *Pluta R., Ostrowska B.* Neuropathol. Pol., v. 25, № 1, p. 71—80, 1987.
32. *Tanigro D. A., Schwartzkroin P. A., Costa L. G.* Toxicologist, v. 6, № 1, p. 263—269, 1986.
33. *Chang L. W., Wenger G. R., McMillan D. E.* Environ Res., v. 34, № 1, p. 123—231, 1984.
34. *Chen J. J., Ali S. F., Slikker W., Reuhl K. P.* Toxicol. and Appl. Pharmacol., v. 84, № 2, p. 412—417, 1986.
35. *Cockerill D. W., Chang L. W., Bivings F. G., Hough A.* Toxicologist, v. 6, № 1, p. 51—57, 1986.
36. *Meldrum B., Griffiths T., Evans M.* Protection of tissues against hypoxia (ed. A. Wanquer et al.), Amsterdam, Elsevier Biomed. Press, p. 275—285, 1982.
37. *Wieloch T.* Progr. Brain Res., v. 63, p. 69—89, 1985.
38. *Siesjo B. K.* Mayo Clin. Proc., v. 61, № 4, p. 299—302, 1986.
39. *Bivings F. G., Chang L. W., Cockerill D. W., Hardin J., Hough A.* Toxicologist, v. 6, № 1, p. 50—55, 1986.
40. *Chang L. W.* Bull. Environ. Contam. and Toxicol., p. 245—301.
41. *Hulstrom D., Torssen M., Petersson A., Tengoar C., Jarild M., Olsson J.* Acta Neurol. Scand., v. 69, № 5, p. 255—263, 1984.
42. *Kirschner A. A., Sapirstein R. S.* J. Neurocytol., v. 11, № 4, p. 559—569, 1982.
43. *Amochaev A., Johnson R. S., Salamy A., Shah S. N.* Exp. Neurol., v. 66, p. 629—635, 1979.
44. *Lock E. A.* Biochem. Pharmacol., v. 25, p. 1455—1458, 1976.
45. *Lock E. A., Aldridge W. N.* J. Neurochem., v. 25, p. 871—876, 1975.
46. *Brody T. M., Moore K. E.* Fed. Proc., v. 21, p. 1103—1106, 1962.
47. *Lock E. A.* Neurochem., v. 26, p. 887—892, 1976.

48. Загоскин П. П., Хаарова Е. М., Щербатов В. И. Хим. фармацевт. журн., № 11, с. 16—19, 1982.
49. Jacobs K. S., Lemasters J. J., Reiter L. W. Toxicol. Lett., v. 18, Suppl. 1, p. 91—94, 1983.
50. Ally A. I., Vieira L., Reuhl K. R. Toxicology, v. 40, № 2, p. 215—229, 1986.
51. Hasan M., Heider S., Bajpai V. K. Int. Health, v. 22, № 2, p. 107—116, 1984.
52. Berra B., Rapelli S., Montofrano G., Sparber S. B. Ital. J. Biochem., v. 38, № 2, p. 93—98, 1989.
53. Macovschi O., Prigent A.—F., Nemoz H., Pageaux J.—F., Pascheco H. Biochem. Pharmacol., v. 33, № 22, p. 3603—3608, 1984.
54. Miller D. B., O'Callaghan J. P. J. Pharmacol. and Exp. Ther., v. 321, № 3, p. 744—751, 1984.
55. O'Callaghan J. P., Miller D. B. J. Pharmacol. and Exp. Ther., v. 231, № 3, p. 746—743, 1984.
56. Brock T. O., O'Callaghan J. P. J. Neurosci., v. 7, № 4, p. 931—942, 1987.
57. O'Callaghan J. P., Miller D. B. J. Pharmacol. and Exp. Ther., v. 246, № 1, p. 394—402, 1988.
58. Crofton K. M., Dean K. F., Boncek V. M., Rosen M. B., Sheets L. P., Chernoff N., Reiter L. N. Toxicol. and Appl. Pharmacol., v. 97, № 1, p. 113—123, 1989.
59. Mailman R. B., Krigman M. R., Frye M. R., Hemin L. J. Neurochem., v. 40, № 5, p. 1423—1429, 1983.
60. Doctor S. V., Costa L. G., Murphy S. D. Toxicol. Lett., v. 18, Suppl. 1, p. 17, 1983.
61. Costa L. G., Doctor S. V., Murphy S. D. Life Sci., v. 31, № 11, p. 1093—1102, 1982.
62. Zimmer L., Wolley D., Chang L. Life Sci., v. 36, № 9, p. 851—858, 1985.
63. Doctor S. V., Costa L. G., Murphy S. D. Toxicol. Lett., v. 13, p. 217—223, 1982.
64. Loullis C. C., Dean N. J., Lippa A. S., Clody D. E. Pharmacol. Biochem. and Behav., v. 22, № 1, p. 147—151, 1985.
65. Morot-Gaudry. Neurochem. Int., v. 6, № 4, p. 553—561, 1984.
66. Moore K. E., Brody T. M. J. Pharmacol. Exp. Ther., v. 132, p. 6—12, 1961.
67. Cook L. L., Heath S. N., O'Callaghan Toxicol. and Appl. Pharmacol., v. 73, p. 504—563, 1984.
68. Doctor S. V., Fox D. A. J. Toxicol. Environ. Health., v. 10, p. 43—52, 1982.
69. De Haven D. L., Walsh T. J., Mailman R. B. Toxicol. and Appl. Pharmacol., v. 75, № 2, p. 182—189, 1984.
70. Leow A. C. T., Towns K. M., Leaver D. D. Chem.-Biol. Interact., v. 27, № 1, p. 125—132, 1979.
71. Doctor S. V., Sultatos L. G., Murphy S. D. Toxicol. and Appl. Pharmacol., v. 70, № 1, p. 165—168, 1983.
72. Wiebkin P., Prough R., Bridges J. W. Toxicol. and Appl. Pharmacol., v. 62, № 3, p. 409—420, 1982.
73. Левицкая В. Н., Алехина С. М. Гигиена и санитария, № 1, с. 91—92, 1985.
74. Snoeiij N. J., Van Jersel A. A. J., Penninks A. H. Toxicology, v. 39, № 1, p. 71—83, 1986.
75. Miller K., Maisey J., Nicklin S. Environ. Res., v. 39, № 2, p. 434—441, 1986.
76. Opacka J., Sparrow S. Toxicol. Lett., v. 27, № 1—3, p. 97—102, 1985.

Поступила 27. I. 1991