



Кудаева И.В., Рукавишников В.С., Лахман О.Л.

Особенности и закономерности изменений нейрохимических показателей на разных этапах хронической интоксикации ртутью

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 665827, Ангарск, Россия

Введение. В настоящее время остаются недостаточно изученными особенности клинической картины и патогенез формирования и прогрессирования хронической интоксикации при воздействии ртути (ХРИ).

Цель работы — изучить особенности и закономерности изменения концентрации нейротрансмиттеров и нейротрофических факторов на разных этапах ХРИ.

Материалы и методы. Проведено когортное обследование 69 стажированных работников (группа 1), экспонированных ртутью; 18 лиц в начальном периоде ХРИ (группа 2) и 55 пациентов в отдаленном периоде (группа 3). Определяли содержание нейромедиаторов и нейротрофических факторов методом иммуноферментного анализа. В статистическую обработку включали тесты Вилкоксона, Краскела—Уоллиса и Манна—Уитни.

Результаты. Установлены более высокие уровни гистамина во 2-й группе, низкие — метанефрина в 1-й группе, а норметанефрина — в 3-й группе. Выявлено повышение концентрации нейротрофического фактора мозга (BDNF) во 2-й группе по сравнению с 1-й и 3-й группами. Содержание нейротрофина-3 в 3-й группе было статистически значимо ниже, чем во 2-й.

Заключение. Общей закономерностью для всех стадий является увеличение концентрации норадреналина и цилиарного (глиального) нейротрофического фактора (CNTF). Ртутная нейроинтоксикация на всех этапах характеризуется высоким уровнем серотонина. Отличительной особенностью для стажированных рабочих является компенсаторное увеличение уровня норметанефрина и низкий уровень BDNF и нейротрофина-3 (NT-3). Для начального периода ХРИ характерно повышение содержания гистамина, BDNF и NT-3. Отдаленный период характеризуется дисбалансом концентрации изучаемых нейромедиаторов и нейротрофических факторов.

Ключевые слова: ртуть; нейроинтоксикация; BDNF; CNTF; NT-3; катехоламины

Для цитирования: Кудаева И.В., Рукавишников В.С., Лахман О.Л. Особенности и закономерности изменений нейрохимических показателей на разных этапах хронической интоксикации ртутью. *Гигиена и санитария*. 2021; 100(12): 1462-1466. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-12-1462-1466>

Для корреспонденции: Кудаева Ирина Валерьевна, доктор мед. наук, доцент, зам. директора по научной работе, зав. КДЛ, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований». E-mail: kudaeva_irina@mail.ru

Участие авторов: Кудаева И.В. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста; редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи; Рукавишников В.С. — концепция и дизайн исследования; Лахман О.Л. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, редактирование.

Благодарности. Авторы выражают глубокую благодарность врачам клиники и сотрудникам лаборатории иммунобиохимических и молекулярно-генетических исследований за длительное и плодотворное сотрудничество по теме исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 04.10.2021 / Принята к печати: 25.11.2021 / Опубликовано: 30.12.2021

Irina V. Kudaeva, Viktor S. Rukavishnikov, Oleg L. Lakhman

Features and patterns of changes in neurochemical parameters at different stages of chronic mercury intoxication

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation

Introduction. At present, the features of the clinical picture and pathogenesis of the formation and progression of chronic intoxication under the influence of mercury remain insufficiently studied.

Purpose. To study the features and patterns of changes in the neurotransmitters and neurotrophic factors concentration at different stages of chronic mercury intoxication (CMI).

Materials and methods. A cohort examination of 69 workers (group 1) exposed to mercury, 18 individuals in the initial period of CMI (group 2), and 55 patients in the long-term period (group 3) were carried out. The content of neurotransmitters and neurotrophic factors was determined by enzyme immunoassay. The statistical processing included Wilcoxon, Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests.

Results. Higher levels of histamine were found in group 2, low levels of metanephrine in group 1, and normetanephrine in group 3. An increase in the BDNF concentration was revealed in group 2 compared with groups 1 and 3. The content of neurotrophin-3 in group 3 was statistically significantly lower than in group 2.

Conclusion. The general pattern for all stages is an increase in the norepinephrine and CNTF concentration. Mercury neurointoxication at all stages is characterized by high serotonin levels. A distinctive feature for trained workers is a compensatory increase in the normetanephrine level and a low BDNF and NT-3. For the initial period of CMI, an increase in the histamine, BDNF and NT-3 content is characteristic. The long-term period is characterized by an imbalance in the concentration of the studied neurotransmitters and neurotrophic factors.

Keywords: mercury; neurointoxication; BDNF; CNTF; NT-3; catecholamines

For citation: Kudaeva I.V., Rukavishnikov V.S., Lakhman O.L. Features and patterns of changes in neurochemical parameters at different stages of chronic mercury intoxication. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2021; 100(12): 1462-1466. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-12-1462-1466> (In Russ.)

For correspondence: Irina V. Kudaeva, MD, PhD, DSci., associate professor, Deputy Director for scientific work, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, E-mail: kudaeva_irina@mail.ru

Information about authors:

Kudaeva I.V., <https://orcid.org/0000-0002-5608-0818> Rukavishnikov V.S., <https://orcid.org/0000-0003-2536-1550> Lakhman O.L., <https://orcid.org/0000-0002-0013-8013>

Contribution: Kudaeva I.V. — collection and processing of material, statistical processing, writing text, editing. Rukavishnikov V.S. — concept and design of the study. Lakhman O.L. — concept and design of the study, collection and processing of material, editing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship. The authors express their deep gratitude to the doctors of the clinic and the staff of the laboratory of biochemical and molecular genetic research for long-term and fruitful cooperation on the research topic.

Received: October 4, 2021 / Accepted: November 25, 2021 / Published: December 30, 2021

Введение

Несмотря на многочисленные исследования, посвящённые хроническим нейроинтоксикациям, остаются недостаточно изученными особенности клинической картины и основные патогенетические звенья формирования и прогрессирования хронической интоксикации при воздействии ртути [1, 2]. К настоящему времени установлена определённая параллель между информацией об участии нейропептидов и нейротрофических факторов в патогенезе неврологических расстройств [3, 4] и причастностью к нейроапоптозу [5, 6]. В эксперименте у животных установлено нарушение гематоэнцефалического барьера при действии ртутьсодержащих веществ, развитие аутоиммунных реакций к нейроспецифическим белкам, морфометрические нарушения ткани коры головного мозга, гиппокампа и мозжечка, развивающиеся по типу апоптоза нервной ткани [7]. В связи с этим перспективным является изучение роли нейромедиаторов и нейротрофических факторов в процессе формирования хронической интоксикации ртутью [8, 9].

Цель работы – изучение особенностей и закономерностей изменения концентрации нейротрансмиттеров и нейротрофических факторов у лиц, подвергавшихся хронической экспозиции ртутью на разных этапах интоксикации.

Материалы и методы

На первом этапе исследования врачами и специалистами ФГБНУ ВСИМЭИ было проведено когортное обследование работающих в контакте с ртутью. По результатам обследования было сформировано несколько групп. Первая группа состояла из 69 человек, стажированных работников, подвергавшихся воздействию металлической ртути, средний возраст $47,05 \pm 1,24$ года, средний стаж работы во вредных

условиях – $19,18 \pm 1,08$ года. Вторая группа включала 18 лиц, работавших в контакте с ртутью, с установленным диагнозом хронической ртутной интоксикации, в возрасте $49,60 \pm 1,3$ года, со средним стажем работы – $21,65 \pm 1,61$ года. В 3-ю группу вошли 55 пациентов в отдалённом периоде хронической ртутной интоксикации. Средний возраст этой группы составил $53,38 \pm 0,82$ года, средний стаж – $15,62 \pm 0,8$ года.

Количественное определение содержания нейронспецифической енолазы, серотонина, гистамина, катехоламинов (адреналина, норадреналина и дофамина), нефринов (метанефрин и норметанефрин) и нейротрофических факторов (мозгового нейротрофического фактора, цилиарного нейротрофического фактора и нейротропина-3) осуществляли твердофазным конкурентным иммуноферментным методом на микропланшетах при помощи соответствующих тест-наборов (NeuronSpecificEnolase, Serotonin EIA, Histamine EIA, 3Cat EIA, NefrinesPlasma, BDNF, CNTF и NT-3).

На втором этапе проводилось повторное (через 4–5 лет) исследование тех же нейрохимических показателей.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием системы Statistica 6.0 Stat_Soft® Inc. (правообладатель лицензии – ФГБНУ ВСИМЭИ). Проверку нормальности распределения количественных показателей выполняли с использованием критерия Шапиро–Уилка. Сравнение количественных признаков в двух связанных выборках осуществляли с применением Wilcoxon Matched Pairs Test. Проверку нулевой гипотезы об отсутствии различий между тремя независимыми группами проводили при помощи рангового анализа вариаций Краскела–Уоллиса ANOVA. И в том, и в другом случаях различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для попарных сравнений количественных показателей в группах использовали непараметрический U -критерий Манна–Уитни, с применением поправки Бонферрони при оценке значения p . Критическим уровнем значимости в этом случае принимали 0,017. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля).

Выполненная работа не подвергала опасности обследованных и не ущемляла их права, осуществлялась с информированного согласия пациентов, согласно Приказу Минздрава РФ № 266 (19.06.2003 г.) и соответствовала этическим нормам Хельсинкской декларации (2000 г.).

Результаты

Основным клиническим синдромом в группе стажированных пациентов, контактировавших с ртутью, являлось астеническое (эмоционально лабильное) расстройство – более чем в 60% случаев. Отмеченное нарушение практически во всех случаях сопровождалось наличием синдрома вегетативной дисфункции. Когнитивные нарушения на данном этапе были легко выраженными и практически не затрагивали ассоциативно-мыслительную деятельность (рис. 1).

У пациентов на начальном этапе интоксикации ртутью клиническая картина характеризовалась наличием энцефалопатии, органического эмоционального лабильного расстройства, присоединением полиневропатического и гиперкинетического синдромов, когнитивных и эмоционально-волевых нарушений.

У пациентов в отдалённом периоде интоксикации ртутью наблюдалось нарастание степени выраженности токсической энцефалопатии, прогрессирование церебральной патологии, когнитивных, эмоционально-волевых нарушений.

Изучение показателей обмена нейромедиаторов в группах лиц на разных этапах интоксикации ртутью (табл. 1) позволило установить более высокие уровни гистамина в группе лиц в начальный период ХРИ по сравнению как со стажированными рабочими ($p = 0,013$), так и с пациентами в отдалённом периоде интоксикации ($p = 0,009$). Изменения в содержании показателей катехоламинового ряда характеризовались более низкими уровнями метанефрина у стажированных работающих ($p = 0,026$), а норметанефрина – у лиц с

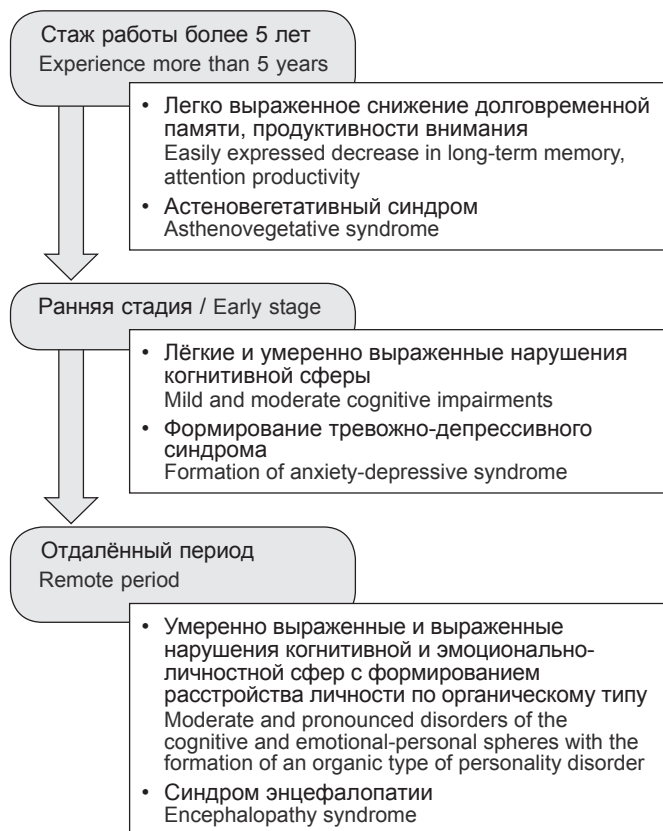


Рис. 1. Клинические синдромы у лиц, экспонированных ртутью, на разных этапах хронической интоксикации.

Fig. 1. Clinical syndromes in persons exposed to mercury at different stages of chronic intoxication.

Таблица 1 / Table 1

Показатели обмена нейромедиаторов и нейротрофических факторов в группах лиц, экспонированных парами ртути, Med (LQ–UQ)
Neurotransmitters and neurotrophic factors metabolism indices in groups of persons exposed to mercury vapor, Med (UQ–LQ)

Показатель Index	Стажированные работающие Trainee workers n = 69	Лица с ХРИ / Persons with MCI		p
		начальный период initial period n = 18	в отдалённом периоде remote period n = 55	
Гистамин, нг/мл (Histamine, ng/ml)	1.1 (0.8–1.3)*	1.8 (1.5–2.9)	1.0 (0.4–1.5)*	0.037
NA, пг/мл (pg/ml)	105 (35.1–179)*	79.0 (40.1–98.4)	153 (69.3–363)*	0.045
DA, пг/мл (pg/ml)	277.0 (120.4–426.1)	72.5 (26.5–152.3)**	97.3 (26.1–208.5)**	0.001
MN, пг/мл (pg/ml)	22.3 (2.4–52.5)	9.9 (5.3–19.3)**	7.1 (0.8–17.9)**	0.040
NMN, пг/мл (pg/ml)	48.7 (13.6–65.6)	5.7 (2.3–30.8)**	16.9 (2.2–40.8)	0.026
Серотонин, нг/мл (Serotonin, ng/ml)	61.8 (15.9–116)	293 (57.3–6224)**	116 (64.4–3286)**	0.045
BDNF нг/мл (ng/ml)	4.8 (3.9–7.4)*	7.3 (6.9–8.5)	6.3 (4.8–7.3)*	0.013
NT-3 пг/мл (pg/ml)	63.1 (17.3–186.4)*	327.0 (91.8–998.1)	52.9 (29.5–155.4)*	0.049

Примечание. p – уровень значимости различий по тесту ANOVA Краскела–Уоллиса, различия статистически значимы при $p < 0,05$; различия статистически значимы ($p < 0,016$) по тесту Манна–Уитни (с поправкой Бонферрони): * – по сравнению с группой лиц с ХРИ (начальный период); ** – по сравнению с группой стажированных рабочих.

Note. p – the level of differences according significance to the ANOVA test by Kruskal–Wallis, the differences are statistically significant at $p < 0.05$; * – the differences are statistically significant ($p < 0.016$) according to the Mann–Whitney test (with Bonferroni correction) in comparison with the group of persons with CMI (initial period); ** – the differences are statistically significant ($p < 0.016$) according to the Mann–Whitney test (with Bonferroni correction) compared with the group of trained workers.

ртутной интоксикацией ($p = 0,019$) по сравнению с группой стажированных работающих. Уровень дофамина был выше у стажированных лиц. Выявлено статистически значимое повышение концентрации мозгового нейротрофического фактора во 2-й группе по сравнению с 1-й ($p = 0,008$) и 3-й ($p = 0,007$) группами. Содержание нейротропина-3 в группе лиц с ХРИ в отдалённом периоде было статистически значимо ниже, чем у пациентов в начальном периоде ХРИ ($p = 0,006$).

Повторное обследование лиц тех же групп позволило установить статистически значимое увеличение уровня норадреналина во всех когортах, максимально выраженное у лиц в начальном периоде интоксикации ртутью (табл. 2). Необходимо отметить, что у пациентов в отдалённом периоде ХРИ в динамике обследования наблюдалось увеличение концентрации его предшественника – дофамина и

снижение уровня активного метаболита норадреналина – адреналина. У лиц этой группы зарегистрировано также увеличение в динамике обследования концентрации гистамина. Уровень серотонина увеличивался в обеих когортах пациентов с интоксикацией (начальный и отдалённый периоды). Анализ концентрации нейротрофических факторов позволил установить статистически значимое снижение содержания в крови нейротрофического фактора мозга (BDNF) у стажированных работающих. Изменение уровня нейротрофина-3 (NT-3) имело разнонаправленный характер: в 1-й группе отмечалось его снижение в 2 раза, у лиц в отдалённом периоде интоксикации – увеличение более чем в 3 раза. Обращает на себя внимание факт роста в динамике обследования концентрации цилиарного (глиального) нейротрофического фактора (CNTF). во всех группах обследуемых.

Таблица 2 / Table 2

Изменения нейрохимических показателей в сыворотке крови в динамике обследования групп лиц, экспонированных ртутью, Med (Q₂₅–Q₇₅)

Changes in neurochemical parameters in blood serum in the dynamics of the examination of person's groups exposed to mercury, Med (Q₂₅–Q₇₅)

Показатель Index	Стажированные работающие Trainee workers n = 69			Лица с ХРИ / Persons with MCI					
				начальный период initial period n = 18			в отдалённом периоде remote period n = 55		
	обследование / survey		p	обследование / survey		p	обследование / survey		p
	1	2		1	2		1	2	
Гистамин, нг/мл Histamine, ng/ml	0.99 (0.81–1.22)	1.1 (0.84–1.46)	0.3	1.02 (0.44–1.7)	1.62 (0.79–2.43)	0.3	0.66 (0.26–1.37)	1.08 (0.7–2.2)	0.04
Серотонин, нг/мл Serotonin, ng/ml	94.2 (58.1–141)	61.8 (15.9–116)	0.4	88.6 (74.7–136)	293 (57.3–6224)	0.07	64.9 (41.4–83.2)	116 (64.4–3286)	0.005
AD, пг/мл (pg/ml)	82 (34.5–116)	60.1 (14–121)	0.5	42 (28.7–134.1)	53.1 (6.7–105)	0.7	75.3 (30.9–156)	51.5 (25.7–95.8)	0.045
NA, пг/мл (pg/ml)	105 (35.1–179)	227 (126–628)	0.0009	79 (40.1–98.4)	540 (312–578)	0.001	153 (69.3–363)	505 (244–818)	0.001
DA, пг/мл (pg/ml)	102 (34.1–311)	242 (88.1–344)	0.08	34 (13.7–48.1)	47.8 (17.0–79.9)	0.3	25.2 (14.2–114)	91.4 (41.9–202)	0.003
BDNF, нг/мл (ng/ml)	9.2 (6.1–11.1)	4.9 (4.0–7.2)	0.004	7.4 (7.2–7.7)	8.3 (7.0–8.8)	0.2	6.3 (5.9–6.8)	6.3 (4.9–9.0)	0.7
NT-3, пг/мл (pg/ml)	352 (153–627)	186 (48.7–262)	0.05	13.5 (8.8–152)	91.9 (45.9–619)	0.2	17.0 (11.6–20.2)	53.6 (36.4–171)	0.0003
CNTF, пг/мл (pg/ml)	4 (4–4.1)	30.5 (30.1–31.3)	0.001	12.6 (4.2–21)	29.9 (29.4–31.1)	0.03	11.1 (1.2–25.8)	29.7 (28.5–31.1)	0.1

Обсуждение

Известно, что нейротоксиканты обладают способностью вызывать нарушения в центральной и периферической нервной системе как при кратковременной, так и при длительной экспозиции [10]. Воздействие ртути вызывает нарастание церебрально-органической симптоматики у пациентов с хронической интоксикацией, в том числе после прекращения контакта с ртутью [11, 12]. При этом одной из возможных причин развития тревожно-депрессивного, агрессивного поведения и диссомнии у данных лиц, а также нарушения когнитивных процессов может быть изменение соотношения между уровнем возбуждающих и тормозных нейротрансмиттеров, возникающее в результате воздействия токсикантов [13]. С одной стороны, изменения уровня нейромедиаторов в крови нельзя с абсолютной уверенностью экстраполировать на их содержание в центральной нервной системе, с другой стороны, существует мнение, что косвенно они отражают системные процессы нейромедиации в организме.

Катехоламины (дофамин, норадреналин и адреналин) относятся к возбуждающим нейромедиаторам, которые участвуют в поддержании оптимального тонуса как центральной, так и вегетативной нервной системы, играют важную роль в регуляции форм поведения и психоэмоциональных состояний [14, 15]. Установлено, что повышение уровня дофамина, сопровождающее развитие некоторых патологи-

ческих состояний, может приводить к развитию агрессии и дезорганизации процессов в ЦНС [16, 17]. В экспериментальных исследованиях показано, что введение дофамина и норадреналина вызывает у животных чувство страха и эмоциональной депривации [18]. Поэтому увеличение концентрации медиаторов катехоламинового ряда рассматривается исследователями в качестве одной из причин формирования раздражительности, повышенной истощаемости психических процессов и других проявлений нарушений в психоэмоциональной сфере.

Можно предположить, что более высокие уровни тормозных нейротрансмиттеров, в частности гистамина, у пациентов в начальном периоде ХРИ усиливают нарушения в психоэмоциональной сфере, обусловленные рассогласованностью в системе эпинефринов. В то же время как для пациентов данной группы, так и для стажированных работающих положительное значение имеет более высокий уровень нейротрофических факторов в сопоставлении с лицами в отдалённом периоде интоксикации.

Известно, что NT-3 и BDNF участвуют в регуляции дифференцировки нейрональных клеток, спраутинга аксонов, ветвления дендритов и формирования новых синапсов [19, 20]. Поэтому повышение концентрации данных нейротрофических факторов может указывать на активацию восстановительных процессов в нервной ткани у лиц в начальном периоде ртутной интоксикации. Следует отметить, что в отдалённом периоде ХРИ усиления нейропротективных процессов не установлено.

Нейрохимические изменения в динамике обследования у лиц, экспонированных ртутью, характеризовались на стадии формирования нарушений увеличением концентрации NA и частично компенсировались увеличением уровня его метаболита – норметанефина. В начальном периоде интоксикации ртутью повышенный уровень норадреналина не сопровождался изменением уровня данного метаболита. В отдалённом периоде интоксикации ртутью установлено также наличие высоких концентраций серотонина, гистамина, дофамина и NT-3 в динамике обследования, а также снижение концентрации адреналина.

Факт того, что содержание BDNF, CNTF и NT-3 в сыворотке крови у обследуемых всех групп было высоким, и с усилением нарушений в нервной системе претерпевало изменения в сторону повышения, является признаком значимости этих факторов для патогенеза неврологической патологии. Например, BDNF признаётся некоторыми исследователями в качестве признака формирования нарушений, этиологическим фактором которых являются условия окружающей среды [21, 22], что также подтверждается результатами проведённых исследований. Также следует отметить, что как нейротрофические, так и ростовые факторы принимают участие в патогенезе стрессовых реакций, тревожности и депрессии [23]. Данный факт также находит подтверждение и у лиц, экспонированных ртутью.

NT-3 способствует удлинению аксонов спинного мозга, обладает способностью модулировать эффективность связи мышечного веретена и мотонейрона после повреждения периферического нерва. Некоторые авторы подчёркивают способность нейротрофинов изменять функцию как повреждённых, так и неповреждённых нейронов [24, 25]. В связи с этим возможно рассматривать модулирующую роль данного нейротрофического фактора в формировании полинейропатии у лиц, экспонированных ртутью. Также известно, что NT-3 и BDNF принимают участие в регуляции апоптоза. Характерным для данного процесса является его фазность, при которой эти факторы первоначально обладают способностью инициировать нейродегенерацию и апоптоз нейронов (например, в форме proBDNF), а затем защищают клетки от развивающегося апоптоза [26]. В связи с этим, возможно, связано увеличение NT-3 в динамике обследования при интоксикации ртутью. Данное предположение подтверждается результатами экспериментальных исследований, в которых показано формирование

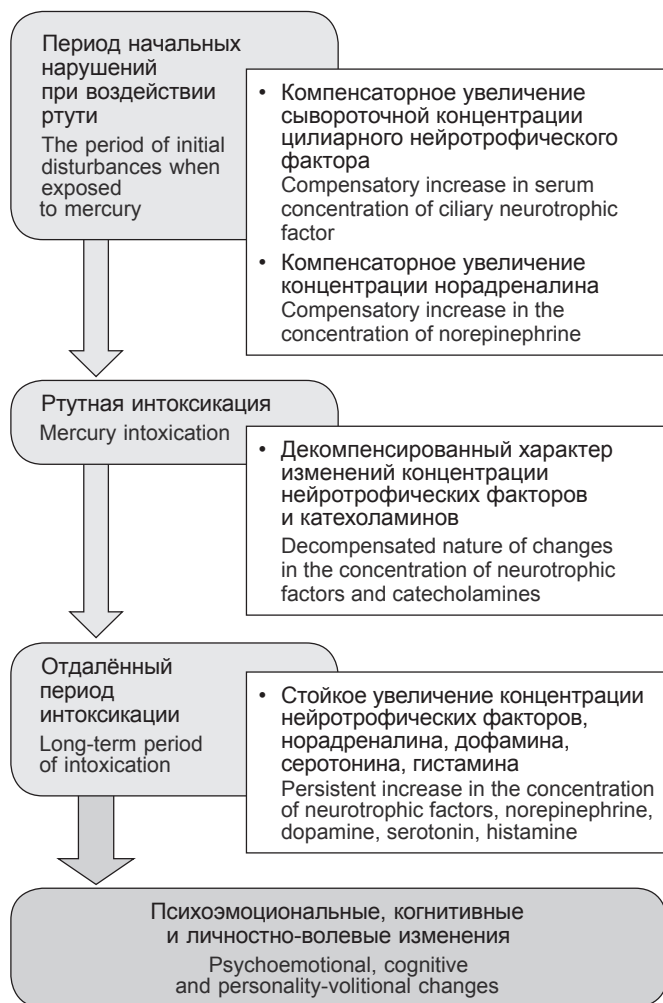


Рис. 2. Этапность вовлечения в патогенез хронической интоксикации ртутью нейромедиаторов и нейротрофических факторов.

Fig. 2. Stages of the involvement of neurotransmitters and neurotrophic factors in the chronic mercury intoxication pathogenesis.

при ртутной интоксикации дегенеративно-дистрофических нарушений в нейронах коры головного мозга, клетках Пуркинье мозжечка в первый срок обследования, которые длительно сохраняются в постконтактном периоде у животных [7]. Также известно, что NT-3 активно продуцирует микроглия поврежденного мозга, вследствие чего снижается активность индуцибельной синтазы оксида азота и уровень NO [27]. Данный механизм может также играть роль в снижении концентрации метаболитов оксида азота, наблюдаемом при ртутной интоксикации [28].

CNTF на настоящий момент отождествляется как фактор, способствующий выживанию нейронов [29, 30]. Более высокий уровень данного фактора в сыворотке крови у обследуемых всех групп и увеличение его концентрации в динамике обследования у лиц, экспонированных ртутью, свидетельствует о его защитной роли (компенсаторная функция), направленной на сохранение нейронов.

Заключение

Таким образом, динамику изменения нейрохимических показателей на разных этапах формирования хронической интоксикации ртутью можно представить в виде схемы (рис. 2). Общей закономерностью для всех стадий является увеличение концентрации норадреналина и цилиарного нейротрофического фактора. Наличие ртутной нейроинтоксикации в начальном и отдаленном периоде характеризуется более высоким уровнем серотонина. Отличительной особенностью проявления нарушений у стажированных рабочих является компенсаторное увеличение уровня норметанефрина и более низкий уровень BDNF и NT-3. Для начального периода хронической интоксикации характерно повышение содержания гистамина, BDNF и NT-3. Отдаленный период характеризуется дисбалансом концентрации изучаемых нейромедиаторов и нейротрофических факторов.

Литература

(п.п. 1–6, 8–10, 13–17, 20–25, 27, 29, 30 см. References)

7. Соседова Л.М., Кудяева И.В., Титов Е.А., Якимова Н.Л., Маснави́ева Л.Б., Катаманова Е.В. Морфологические и нейрохимические эффекты в отдаленном периоде ртутной интоксикации (экспериментальные данные). *Медицина труда и промышленная экология*. 2009; (1): 37–42.
11. Колесов В.Г., Мещерягин В.А., Лакман О.Л., Шевченко О.И. Психопатологические проявления отдаленного периода профессиональных нейроинтоксикаций. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005; 105(1): 25–38.
12. Кудяева И.В., Дьякович О.А., Катаманова Е.В., Попкова О.В., Маснави́ева Л.Б. Клинико-биохимическая характеристика нарушений нервной системы и риски основных общепатологических синдромов у работающих на ртутном производстве. *Гигиена и санитария*. 2015; 94(7): 68–72.
18. Доведова Е.Л. Активность дофаминергической системы мозга при введении экзогенного ДОФА. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008; 108(9): 73–5.
19. Головки А.И. Нейротрофические факторы головного мозга. Нейрохимические и наркологи́ческие аспекты. *Нейрохимия*. 2008; 25(4): 261–71.
26. Бородинова А.А., Соложин С.В. Различия биологических функций BDNF и proBDNF в центральной нервной системе. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2016; 66(1): 3–23. <https://doi.org/10.7868/S0044467716010044>
28. Кудяева И.В., Попкова О.В. Оксид азота как возможная мишень патогенетической терапии при нейроинтоксикациях производственными факторами. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2012; (5–2): 34–8.
1. Doering S., Bose-O'Reilly S., Berger U. Essential indicators identifying chronic inorganic mercury intoxication: Pooled analysis across multiple cross-sectional studies. *PLoS One*. 2016; 11(8): e0160323. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160323>
2. Santos-Sacramento L., Arriano G.P., Lopes-Araújo A., Augusto-Oliveira M., Albuquerque-Santos R., Takeda P.Y., et al. Human neurotoxicity of mercury in the Amazon: A scoping review with insights and critical considerations. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2021; 208: 111686. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111686>
3. Carrillo-de Sauvage M.A., Flament J., Bramouille Y., Ben Haim L., Guillermier M., Berniard A., et al. The neuroprotective agent CNTF decreases neuronal metabolites in the rat striatum: an in vivo multimodal magnetic resonance imaging study. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2015; 35(6): 917–21. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.48>
4. Linnerbauer M., Rothhammer V. Protective functions of reactive astrocytes following central nervous system insult. *Front. Immunol.* 2020; 11: 573256. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.573256>
5. Chen S.D., Wu C.L., Hwang W.C., Yang D.I. More Insight into BDNF against Neurodegeneration: Anti-Apoptosis, Anti-Oxidation, and Suppression of Autophagy. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(3): 545. <https://doi.org/10.3390/ijms18030545>
6. Zhang W., Cui X., Gao Y., Sun L., Wang J., Yang Y. et al. Role of pigment epithelium-derived factor (PEDF) on arsenic-induced neuronal apoptosis. *Chemosphere*. 2019; 215: 925–31. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.10.100>
7. Sosedova L.M., Kudaeva I.V., Titov E.A., Yakimova N.L., Masnavieva L.B., Katamanova E.V. Morphological and neurochemical effects in long-term period of mercurial intoxication (experimental data). *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2009; (1): 37–42. (in Russian)
8. Zhou C.C., Fu H., Zhang G.Y., Ma J.W., Ni M., Li D.J., et al. Effects of low-level mercury exposure on brain-derived neurotrophic factor in preschool children. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2021; 208: 111642. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111642>
9. Zaw Y.H., Tancepanichskul N. Blood heavy metals and brain-derived neurotrophic factor in the first trimester of pregnancy among migrant workers. *PLoS One*. 2019; 14(6): e0218409. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218409>
10. Li A.M., Chan M.H., Leung T.F., Cheung R.C., Lam C.W., Fok T.F. Mercury intoxication presenting with tics. *Arch. Dis. Child.* 2000; 83(2): 174–5. <https://doi.org/10.1136/adc.83.2.174>
11. Колесов В.Г., Мещерягин В.А., Лакман О.Л., Шевченко О.И. Late psychopathological manifestation of professional neurointoxications. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005; 105(1): 25–38. (in Russian)
12. Кудяева И.В., Дьякович О.А., Катаманова Е.В., Попкова О.В., Маснави́ева Л.Б. Clinical and biochemical characteristics of disorders of the nervous system and the risks of common pathological syndromes in mercury production workers. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2015; 94(7): 68–72. (in Russian)
13. Monnet-Tschudi F., Zurich M.G., Boschat C., Corbaz A., Honegger P. Involvement of environmental mercury and lead in the etiology of neurodegenerative diseases. *Rev. Environ. Health*. 2006; 21(2): 105–17. <https://doi.org/10.1515/reveh.2006.21.2.105>
14. Moiseyenko Y.V., Sukhorukov V.I., Pyshnov G.Y., Mankovska I.M., Rozova K.V., Miroshnychenko O.A., et al. Antarctica challenges the new horizons in predictive, preventive, personalized medicine: preliminary results and attractive hypotheses for multi-disciplinary prospective studies in the Ukrainian "Akademik Vernadsky" station. *EPMA J.* 2016; 7(1): 11. <https://doi.org/10.1186/s13167-016-0060-8>
15. Marien M.R., Colpaert F.C., Rosenquist A.C. Noradrenergic mechanisms in neurodegenerative diseases: a theory. *Brain Res. Rev.* 2004; 45(1): 38–78. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2004.02.002>
16. Ryding E., Lindström M., Träskman-Bendz L. The role of dopamine and serotonin in suicidal behaviour and aggression. *Prog. Brain Res.* 2008; 172: 307–15. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)00915-1](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)00915-1)
17. Zhang-James Y., Faraone S.V. Genetic architecture for human aggression: A study of gene-phenotype relationship in OMIM. *Am J. Med. Genet B. Neuro-psychiatr. Genet.* 2016; 171(5): 641–9. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32363>
18. Dovedova E.L. Brain dopaminergic activity in response to exogenous DOPA. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008; 108(9): 73–5.
19. Golovko A.I. Brain neurotrophic factors. Neurochemical and neurological aspects. *Neyrokhimiya*. 2008; 25(4): 261–71. (in Russian)
20. Tatabaga M., Rosahl S., Blömer U., Gharabaghi A., Böhme M., Samii M. Neurotrophin-3 and spinal ganglion neurons. *J. Neurosurg.* 2001; 94(1): 147–9.
21. Chourbaji S., Brandwein C., Gass P. Altering BDNF expression by genetics and/or environment. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2011; 35(3): 599–611. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.07.003>
22. Zhang E., Liao P. Brain-derived neurotrophic factor. *J. Neurosci. Res.* 2020; 98(3): 537–48. <https://doi.org/10.1002/jnr.24510>
23. Gioiosa L., Iannitelli A., Aloe L. Stress, anxiety and schizophrenia and neurotrophic factors: the pioneer studies with nerve growth factor. *Riv. Psichiatr.* 2009; 44(2): 88–94. <https://doi.org/10.1708/420.4978>
24. Mendell L.M., Munson J.B., Arvanian V.L. Neurotrophins and synaptic plasticity in the mammalian spinal cord. *J. Physiol.* 2001; 533(Pt. 1): 91–7. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.00916.x>
25. Arvanian V. Role of neurotrophins in spinal plasticity and locomotion. *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19(24): 4509–16. <https://doi.org/10.2174/13816128113199990378>
26. Borođinova A.A., Solozhin S.V. Diversity of proBDNF and mBDNF functions in the central nervous system. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 2016; 66(1): 3–23. <https://doi.org/10.7868/S0044467716010044> (in Russian)
27. Tzeng S.F., Huang H.Y. Downregulation of inducible nitric oxide synthase by neurotrophin-3 in microglia. *J. Cell Biochem.* 2003; 90(2): 227–33. <https://doi.org/10.1002/jcb.10658>
28. Кудяева И.В., Попкова О.В. Nitric oxide as a possible target of pathogenetic therapy at the neurointoxication by industrial factors. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2012; (5–2): 34–8. (in Russian)
29. Gu Y.L., Gao G.Q., Ma N., Ye L.L., Zhang L.W., Gao X., et al. CNTF protects neurons from hypoxic injury through the activation of STAT3pTyr705. *Int. J. Mol. Med.* 2016; 38(6): 1915–21. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2769>
30. Sendtner M., Carroll P., Holtmann B., Hughes R.A., Thoenen H. Ciliary neurotrophic factor. *J. Neurobiol.* 1994; 25(11): 1436–53. <https://doi.org/10.1002/neu.480251110>