

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Кудаева И.В., Наумова О.В., Дьякович О.А., Маснавиева Л.Б.

## Вопросы патогенетических взаимоотношений нейрехимических показателей при хроническом воздействии ртути

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

**Введение.** В настоящее время остаётся невыясненной роль нейрехимических факторов в патогенезе нарушений, обусловленных воздействием ртути.

**Материал и методы.** Проведено обследование 77 лиц мужского пола (средний возраст  $45,4 \pm 1,1$  года, средний стаж —  $17,1 \pm 1,1$  года), подвергшихся воздействию паров ртути (46 человек без патологии, 31 — с признаками нарушений в нервной системе), 36 пациентов с диагнозом хронической ртутной интоксикации (ХРИ) в отдалённом периоде. Определяли дофамин (DA), норадреналин (NA), адреналин (AD), норметанефрин (NMN), метанефрин (MN), серотонин (SER), гистамин (HIST), нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), нейротрофический фактор 3 (NT-3), цилиарный нейротрофический фактор (CNTF), нейрон-специфическую енолазу. Анализ взаимосвязей признаков осуществляли посредством суммы квадрата корреляционных отношений ( $\Sigma r^2$ ) между показателями и определением рангов влияния и зависимости каждого компонента.

**Результаты.** У работающих без признаков патологии ведущую роль среди катехоламинов занимал NA ( $\Sigma r^2/NA = 1,65$ ), в общей системе верхнее положение принадлежало HIST ( $\Sigma r^2/HIST = 2,10$ ), SER имел минимальное значение ( $\Sigma r^2/SER = 0$ ). У лиц с признаками нарушений в нервной системе регуляция AD и DA осуществлялась через NMN ( $r_{AD}/NMN = 0,29$ ) и MN ( $r_{AD}/MN = 0,59$  и  $r_{DA}/MN = 0,46$ ), которые имели верхнее положение в системе ( $\Sigma r^2/NMN = 1,62$  и  $\Sigma r^2/MN = 1,92$ ). Определяющее положение среди нейротрофических факторов принадлежало CNTF ( $\Sigma r^2/CNTF = 0,75$ ). У пациентов с ХРИ лидирующее положение занимал NA ( $\Sigma r^2/NA = 1,48$ ). Нижнее ранговое положение занимали SER и HIST ( $\Sigma r^2/SER = 0,59$  и  $\Sigma r^2/HIST = 0,25$ ). Установлено наличие трёх замкнутых подсистем. В одной из них (NT-3, CNTF и BDNF) BDNF находился под влиянием остальных факторов.

**Заключение.** Изменения взаимозависимостей в системе нейрехимических показателей при воздействии ртути имеют лабильный характер, что определяет развитие клинических проявлений нарушений нервной системы.

**К л ю ч е в ы е с л о в а :** ртуть; нейромедиаторы; нейротрофические факторы; нервная система; хроническая ртутная интоксикация

**Для цитирования:** Кудаева И.В., Наумова О.В., Дьякович О.А., Маснавиева Л.Б. Вопросы патогенетических взаимоотношений нейрехимических показателей при хроническом воздействии ртути. Гигиена и санитария. 2020; 99 (10): 1127-1131. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-10-1127-1131>

**Для корреспонденции:** Кудаева Ирина Валерьевна, доктор мед. наук, доцент, зам. директора по научной работе, зав. КДЛ, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 665827, Ангарск. E-mail: [kudaeva\\_irina@mail.ru](mailto:kudaeva_irina@mail.ru)

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

**Финансирование.** Финансирование работы осуществлялось за счёт средств, выделяемых для выполнения государственного задания ФГБНУ ВСИМЭИ.

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования — Кудаева И.В.; сбор и обработка материала — Кудаева И.В., Наумова О.В., Дьякович О.А., Маснавиева Л.Б.; статистическая обработка данных — Кудаева И.В.; написание текста — Кудаева И.В.; утверждение окончательного варианта статьи — Кудаева И.В.; ответственность за целостность всех частей статьи — Кудаева И.В.

Поступила 13.07.2020

Принята к печати 18.09.2020

Опубликована 30.11.2020

Irina V. Kudaeva, Olga V. Naumova, Olga A. Dyakovich, Liudmila B. Masnavieva

## Issues of pathogenetic relationships between neurochemical indices under the chronic mercury exposure

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

**Introduction.** Currently, the role of neurochemical factors in the pathogenesis of disorders caused by mercury exposure remains unclear.

**Material and methods.** A survey was conducted of 77 male patients (average age:  $45.4 \pm 1.1$  years, average experience —  $17.1 \pm 1.1$  years) exposed to mercury vapor (46 persons without pathology, 31 — with signs of disorders in the nervous system), 36 patients were diagnosed with chronic mercury intoxication (CMI) in the long-term period. We determined dopamine (DA), noradrenaline (NA), epinephrine (AD), normetanephrine (NMN), metanephrine (MN), serotonin (SER), histamine (HIST), brain neurotrophic factor (BDNF), neurotrophic factor 3 (NT-3), ciliary neurotrophic factor (CNTF), and neuron-specific enolase. The analysis of features correlations was calculated by the sum of the square of correlation relations ( $\Sigma r^2$ ) between indices and the determination of the influence and dependence ranks for each component.

**Results.** In workers without signs of pathology, the leading role among catecholamines was occupied by NA ( $\Sigma r^2/NA = 1.65$ ), in the general system the top position belonged to HIST ( $\Sigma r^2/HIST = 2.10$ ), SER had a minimum value ( $\Sigma r^2/SER = 0$ ). In individuals with signs of disorders in the nervous system, AD and DA were regulated via NMN ( $r_{AD}/NMN = 0.29$ ) and MN ( $r_{AD}/MN = 0.59$  and  $r_{DA}/MN = 0.46$ ), which had an upper position in the system ( $\Sigma r^2/NMN = 1.62$  and  $\Sigma r^2/MN = 1.92$ ). CNTF belonged to the determining position among neurotrophic factors ( $\Sigma r^2/CNTF = 0.75$ ). In patients with CMI, NA ( $\Sigma r^2/NA = 1.48$ ) was the leading position. SER and HIST occupied the lowest ranking position ( $\Sigma r^2/SER = 0.59$  and  $\Sigma r^2/HIST = 0.25$ ). The presence of three closed subsystems is established. In one of them (NT-3, CNTF, and BDNF), BDNF was influenced by other factors.

**Discussion.** The interdependence between neurochemical indices specifies their involvement in the pathological process of disorders in the central nervous system under chronic mercury exposure.

**Conclusion.** *Changes in the interdependencies in the system of neurochemical indices under the influence of mercury have a labile character, which determines the development of clinical manifestations of the disorders of the nervous system.*

**К е у в о р д s :** *mercury; neurotransmitters; neurotrophic factors; nervous system; chronic mercury intoxication*

**For citation:** Kudaeva I.V., Naumova O.V., Dyakovich O.A., Masnavieva L.B. Issues of pathogenetic relationships between neurochemical indices under the chronic mercury exposure. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2020; 99 (10): 1127-1131. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-10-1127-1131> (In Russ.)

**For correspondence:** Irina V. Kudaeva, MD, Ph.D., DSci., associate professor, Deputy Director for scientific work, head of the Clinical Diagnostic Laboratory, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation. E-mail: [kudaeva\\_irina@mail.ru](mailto:kudaeva_irina@mail.ru)

#### Information about the authors:

Kudaeva I.V., <https://orcid.org/0000-0002-5608-0818>; Naumova O.V., <https://orcid.org/0000-0002-5353-2268>

Dyakovich O.A., <https://orcid.org/0000-0002-4903-1401>; Masnavieva L.B., <https://orcid.org/0000-0002-1400-6345>

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

**Acknowledgment.** The work was performed within the funds allocated for the implementation of the state task East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research.

**Contribution:** Concept and design of the study, statistical data processing, writing text – Kudaeva I.V. Collection and processing of the material – Kudaeva I.V., Naumova O.V., Dyakovich O.A., Masnavieva L.B. All coauthors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Received: July 13, 2020

Accepted: September 18, 2020

Published: November 30, 2020

## Введение

Данные многолетних публикаций сотрудников ФГБНУ ВСИМЭИ, посвящённых изучению клинических особенностей хронических нейроинтоксикаций, свидетельствуют о том, что у лиц, контактирующих с ртутью, ранние психопатологические изменения преобладают над неврологическими симптомами [1, 2]. Также к настоящему времени имеются данные об изменении биохимических показателей, сопровождающих неврологические нарушения. Определённое значение в этом процессе принадлежит модификациям в системе факторов роста [3]. Например, в зоне поражения нервной ткани установлен рост концентрации тромбоцитарного и инсулиноподобного факторов роста [4], а развитие дегенеративных процессов сопровождается уменьшением содержания фактора роста головного мозга (BDNF) и увеличением концентрации фактора роста нервов [5, 6]. Тем не менее остаётся невыясненной роль нейрехимических факторов в патогенезе нарушений, обусловленных воздействием нейротоксикантов, в том числе ртути.

Цель – изучить взаимоотношения между нейрехимическими показателями на разных стадиях формирования хронической ртутной интоксикации.

## Материал и методы

Проведено обследование 77 лиц мужского пола (средний возраст  $45,4 \pm 1,1$  года, средний стаж –  $17,1 \pm 1,1$  года), подвергшихся воздействию паров ртути в производственных условиях. Среди них были выделены лица (31 человек), имеющие признаки нарушений в нервной системе (астенический синдром, вегетативную дистонию, неврозоподобные расстройства, психоорганический синдром, полиневропатию). 46 работающих в условиях экспозиции ртути не имели признаков нарушений в нервной системе. В условиях стационара клиники ФГБНУ ВСИМЭИ обследованы 36 пациентов с диагнозом хронической ртутной интоксикации (ХРИ) в отдалённом периоде (средний возраст  $50,1 \pm 1,1$  года, средний стаж –  $14,7 \pm 1,1$  года). Критериями включения в обследование служили: согласие обследуемого на включение в исследование (с подписанием информированного согласия), стаж работы в условиях экспозиции парами ртути 5 лет и более или наличие диагноза ХРИ. Критерии исключения включали присутствие в анамнезе осложнений в виде перенесённого инфаркта миокарда, инсульта, онкопатологии.

Плазму получали после отбора крови при помощи вакуумных систем с ЭДТА, посредством центрифугирования образцов при 3000 об./мин. Далее плазму аликвотировали и хранили при  $-70^\circ\text{C}$ . Определение нейрехимических по-

казателей катехоламинов (дофамина (DA), норадреналина (NA), адреналина (AD)), их метаболитов (норметанефрина (NMN), метанефрина (MN)), серотонина (SER), гистамина (HIST), нейротрофических факторов – нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), нейротрофического фактора 3 (NT-3), цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) и нейронспецифической енолазы (NSE) проводили с помощью твердофазного конкурентного иммуоферментного анализа с применением соответствующих тест-наборов («LDN»). Считывание результатов осуществляли на ридере BioTek (США).

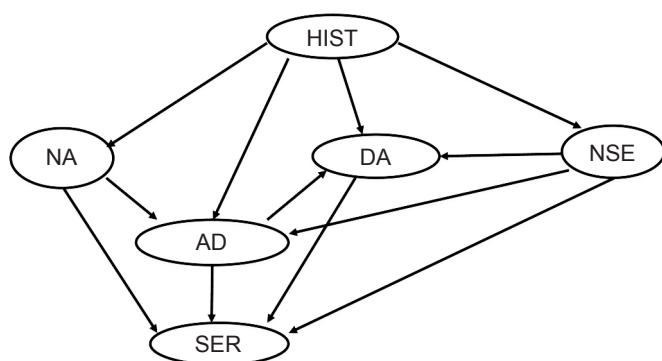
Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программ Excel и Statistica 6.0 Stat\_Soft® Inc. (правообладатель лицензии – ФГБНУ ВСИМЭИ). Анализ взаимосвязей признаков выполняли в несколько этапов. Первоначально осуществляли расчёт суммы квадрата корреляционных отношений ( $\Sigma\eta$ ) между показателями, далее вычисляли ранги влияния каждого из входящих в систему компонентов на другие факторы ( $\eta_{x/y}$ ) и зависимости от них ( $\eta_{y/x}$ ) (здесь и далее по тексту в числителе подстрочного индекса корреляционного отношения  $\eta$  обозначен зависимый признак, в знаменателе – влияющий) [7]. Расчёт корреляционных отношений выполняли по основному методу без вычисления средних квадратичных отклонений.

Выполненная работа не подвергала опасности обследованных, не ущемляла их права, осуществлялась при наличии информированного согласия, соответствовала этическим нормам Хельсинкской декларации (2000).

## Результаты

Анализ результатов проведённых исследований показал, что у стажированных работающих без признаков патологии ведущую роль среди катехоламинов (КА) занимал норадреналин ( $\Sigma\eta_{3/NA} = 1,65$ ), который через адреналин посредством обратной отрицательной связи оказывал влияние на содержание дофамина ( $\eta_{AD/NA} = 0,33$  и  $\eta_{DA/AD} = 0,47$ ) (рис. 1). В системе изучаемых нейрехимических показателей верхнее ранговое положение принадлежало гистамину ( $\Sigma\eta_{3/HIST} = 2,1$ ), который доминировал над всеми составляющими компонентами системы катехоламинов. Серотонин имел минимальное ранговое значение ( $\Sigma\eta_{3/SER} = 0$ ) в общей системе нейрехимических показателей: NA ( $\eta_{SER/NA} = 0,56$ ), AD ( $\eta_{SER/AD} = 0,52$ ) и DA ( $\eta_{SER/DA} = 0,39$ ).

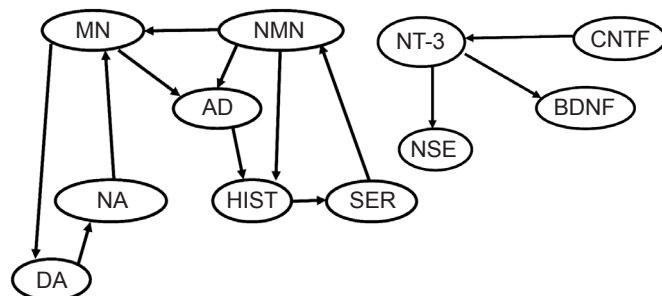
У лиц, имеющих признаки нарушений нервной системы от воздействия ртути, регуляция адреналина и дофамина реализовывалась через отрицательную обратную связь их метаболитов – норметанефрина ( $\eta_{AD/NMN} = 0,29$ ) и метанефрина ( $\eta_{AD/MN} = 0,59$  и  $\eta_{DA/MN} = 0,46$ ), которые имели верх-



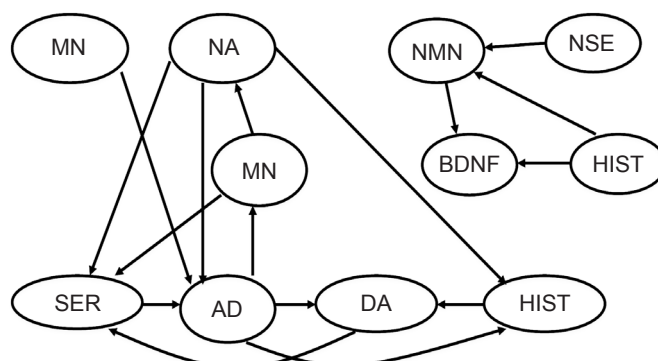
**Рис. 1.** Структура взаимовлияющих связей в системе нейрохимических показателей у стажированных лиц, экспонированных парами ртути, без признаков нарушений в нервной системе.

нее ранговое положение в общей системе ( $\Sigma\eta_{3/NMN} = 1,62$  и  $\Sigma\eta_{3/MN} = 1,92$ ) (рис. 2). Норадреналин регулировал содержание дофамина ( $\eta_{DA/NA} = 0,41$ ) и оказывал влияние на метанефрин ( $\eta_{MN/NA} = 0,23$ ). Нижнее ранговое положение в системе нейрохимических показателей принадлежало гистамину и серотонину ( $\Sigma\eta_{3/HIST} = 0,32$  и  $\Sigma\eta_{3/SER} = 0,62$ ). В отличие от взаимосвязей у работающих, не имеющих признаков патологии, в системе взаимозависимостей у данной группы лиц выявлено две закрытые подсистемы. Одна из них включала метанефрин, дофамин и норадреналин, вторая — метанефрин, норметанефрин, адреналин, гистамин и серотонин. При этом в регуляции концентрации предшественников адреналина (норадреналина и дофамина) последний не принимал участие. Определяющее положение среди нейротрофических факторов в данной группе лиц принадлежало CNTF ( $\Sigma\eta_{3/CNTF} = 0,75$ ). Через NT-3 ( $\eta_{NT-3/CNTF} = 0,44$ ) он оказывал регулирующее влияние на BDNF ( $\eta_{BDNF/NT-3} = 0,63$ ) и NSE ( $\eta_{NSE/NT-3} = 0,16$ ) (рис. 2).

У пациентов в отдалённом периоде интоксикации ртутью лидирующее положение в системе нейрохимических показателей занимал норадреналин ( $\Sigma\eta_{3/NA} = 1,48$ ). Он оказывал регулирующее воздействие на содержание адреналина ( $\eta_{AD/NA} = 0,5$ ). Последний оказывал влияние на уровень дофамина ( $\eta_{DA/AD} = 0,27$ ) (рис. 3). Нижнее ранговое положение в системе занимали серотонин и гистамин ( $\Sigma\eta_{3/SER} = 0,59$  и  $\Sigma\eta_{3/HIST} = 0,25$ ). Вне системы находился норметанефрин. У пациентов данной группы в системе нейрохимических показателей установлено наличие трёх замкнутых подсистем. Одна из них состояла из норадреналина, серотонина, адреналина и метанефрина, вторая — серотонин, адреналин, дофамин и гистамин. В данной подсистеме взаимозависимости «замыкались» на дофамине. Необходимо отметить, что норадреналин также оказывал на эту подсистему регулирующее



**Рис. 2.** Структура взаимовлияющих связей в системе нейромедиаторов и нейротрофических факторов у рабочих, экспонированных ртутью, с признаками нарушений в нервной системе.



**Рис. 3.** Структура взаимовлияющих связей в системе нейромедиаторов и нейротрофических факторов у лиц в отдалённом периоде ртутной интоксикации.

влияние через серотонин и гистамин. В третьей подсистеме, состоящей из NT-3, CNTF и BDNF, последний находился под влиянием остальных нейротрофических факторов.

## Обсуждение

Известно, что в патогенезе нейроинтоксикаций патогенетическую роль играют нейромедиаторы и нейротрофические факторы. Выявленные в данной работе взаимозависимости между ними подтверждаются установленные ранее результатами исследований. Установлено, что в отдалённом периоде ХРИ в динамике отмечался рост уровня серотонина, дофамина, гистамина и NT-3 и снижение содержания адреналина [8]. В этой работе именно в отношении данных показателей установлен высокий уровень зависимости от остальных компонентов системы.

Результаты, отражающие взаимозависимости между нейротрофическими факторами, свидетельствуют об их вовлечённости в патологический процесс нарушений в ЦНС при хроническом воздействии ртути, в патогенезе нейродегенеративных заболеваний [9] и тревожно-депрессивного синдрома [10], что установлено у обследуемых пациентов. Следует отметить, что полученные результаты подтверждают имеющиеся в литературе данные о роли BDNF в качестве маркера развития заболевания, провоцируемого внешнесредовыми факторами [11, 12].

В отношении NT-3 известно, что он обладает способностью изменять передачу сигнала от мышечных волокон к мотонейронам, а также модулировать синаптическую передачу в спинном мозге [13]. Учитывая его значительную роль в системе нейротрофических факторов, можно предполагать участие NT-3 в патогенезе полинейропатии у лиц, подвергшихся воздействию ртути [14]. Также известно, что при повреждении микроглии синтезирует NT-3, который обладает способностью уменьшать активность нейрональной ситазы оксида азота и как следствие — уровень NO [15]. Можно предположить, что посредством данного механизма может осуществляться наблюдаемое при ртутной интоксикации снижение метаболитов NO [16].

Другой изучаемый авторами фактор — CNTF — способствует выживанию нейронов головного мозга (тонких пластинок прозрачной перегородки, гиппокампа, мотонейронов, симпатических ганглиев и сенсорных нейронов). Кроме того, известно, что активация астроцитов CNTF приводит к гипертрофическим изменениям клеток глии, а также к дегенеративным изменениям нейронов ЦНС, характерных для возникновения неврологических заболеваний [17, 18].

Изменение уровня нейрохимических веществ в центральной и периферической нервной системе может вызывать психоневрологические симптомы, возникающие при



воздействию нейротропными химическими факторами. При хронической интоксикации ртутью установлена вовлечённость в патогенез нарушений в нервной системе изменений концентрации норадреналина [19], который является медиатором нейрометаболизма голубоватого пятна латеральных отделов ромбовидной ямки ствола мозга и окончаний симпатической нервной системы. Известно, что часть его эффектов обусловлена воздействием на  $\alpha$ -адренорецепторы, за счёт чего опосредуется его сосудосуживающее действие и участие в патогенезе артериальной гипертензии, которая наблюдается у большинства лиц, подвергшихся воздействию ртути [20].

Важная роль в регуляции когнитивной сферы принадлежит дофамину. Со снижением уровня данного нейромедиатора в передних отделах и подкорковых образованиях головного мозга связан хорееподобный гиперкинез [21]. А его повышенная активность в структурах мозга наблюдается при отдельных психических заболеваниях (психозы и слабоумие) [22]. Установлено, что значительный рост уровня внеклеточного дофамина служит пусковым механизмом развития каскада реакций в ЦНС, ведущих к формированию неврологического дефицита. В физиологических условиях дофаминергическая система находится в антагонистических взаимоотношениях с серотонинергической и ГАМК-ергической системами и действует однонаправленно в различных функциональных состояниях с норадренергической системой [23].

Дофамин плохо проникает через гематоэнцефалический барьер в условиях его целостности, в связи с чем повышение его концентрации в крови практически не оказывает влияния на ЦНС. При нарушении целостности ГЭБ возможно влияние дофамина, содержащегося в крови, на отдельные структуры мозга [23]. Среди эффектов дофамина следует отметить увеличение сопротивления периферических сосудов посредством его стимулирующего действия на  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы и, как следствие, повышение систолического артериального давления. Кроме того, дофамин обладает способностью высвобождать норадреналин из гранулярных пресинаптических депо, то есть оказывать не прямое адrenomimetическое действие [23].

В отношении серотонина следует отметить, что максимальное его содержание в ЦНС находится в ретикулярной формации ствола головного мозга и вегетативных ганглиях [24]. За пределами нервной системы он содержится в энтерохромаффинных клетках слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и в тромбоцитах [25, 26]. Роль серотонина в функционировании ЦНС различна. Он обладает стимулирующим действием на парасимпатический отдел ствола головного мозга и лимбической системы [24, 26]. С высоким уровнем данного нейромедиатора связывают появление у пациентов неврозов [27] и психопатических состояний [28].

Серотонин обладает способностью увеличивать секрецию адреналина и норадреналина в мозговой коре надпочечников. В условиях воздействия ртути данный механизм опосредуется у лиц в отдалённом периоде интоксикации и через метаболиты обмена катехоламинов – при наличии начальных нарушений в центральной нервной системе. В то же время увеличение уровня серотонина в крови ассоциировано со снижением тонуса церебральных сосудов, их избыточным растяжением и, как следствие, с формированием явлений периваскулярного отёка головного мозга [29], который имеет патогенетическое значение в развитии гидроцефалии, установленной более чем у 90% пациентов с ХРИ [1]. Также следует учитывать роль данного нейромедиатора в патогенезе артериальной гипертензии при токсической энцефалопатии, вызванной воздействием ртути.

При значительном воздействии на ЦНС патологических факторов в регуляторных медиаторных процессах возникают нарушения. Следовательно, изменения, установленные в нейрохимических системах при хроническом воздействии ртути, свидетельствуют о сложных перестройках. Данное утверждение подтверждено результатами экспериментальных исследований [30].

## Заключение

Таким образом, у работающих, экспонированных ртутью, не имеющих признаков нарушений в нервной системе, определяющее положение в системе нейромедиаторов занимал норадреналин. Формирование нарушений сопровождалось развитием разбалансировки нейрохимической системы с отсутствием главного определяющего фактора среди катехоламинов. При этом данная функция переходила к метаболитам адреналина и норадреналина. У лиц в отдалённом периоде ХРИ норадреналину принадлежало определяющее положение в системе нейромедиаторов, что может рассматриваться для применения данного показателя в качестве одного из диагностических критериев. Во всех обследуемых группах лиц, подвергшихся в производственных условиях воздействию ртути, серотонин являлся зависимым нейромедиатором. Гистамин, выполняя у здоровых работающих одну из определяющих функций в системе, с развитием нарушений в нервной системе и в отдалённом периоде интоксикации перешёл в зависимые показатели. Среди нейротрофических факторов самым зависимым признаком являлся NT-3. Значение NSE и BDNF в группах лиц с разной выраженностью нарушений в нервной системе было различным. В то же время CNTF принадлежала определяющая роль. В целом динамика взаимозависимостей в системе нейрохимических показателей при воздействии ртути имеет лабильный, неустойчивый характер, что определяет развитие клинических проявлений нервной системы.

## Литература

(п.п. 3–6, 9, 11–13, 15, 17, 18, 22, 24–26, 29 см. References)

1. Рукавишников В.С., Лахман О.Л., Соседова Л.М., Шаяхметов С.Ф., Бодиев Г.М., Кудаева И.В. и соавт. Профессиональные нейротоксикации: закономерности и механизмы формирования. *Медицина труда и промышленная экология*. 2014; (4): 1–6.
2. Катаманова Е.В., Шевченко О.И., Лахман О.Л., Брежнева И.А., Проскоков К.М. Нарушения высших психических функций при энцефалопатии различного генеза. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2012; (1): 26–31.
3. Судаков К.В., Умрюхин П.Е. *Системные основы эмоционального стресса*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
4. Кудаева И.В., Маснавиева Л.Б., Попкова О.В., Дьякович О.А. Изменение нейрохимических показателей у лиц, экспонированных парами ртути. *Медицина труда и промышленная экология*. 2015; (4): 11–5.
5. Гомазков О.А. *Нейротрофическая регуляция и стволовые клетки мозга*. М.: ИКАР; 2006.
6. Русанова Д.В., Лахман О.Л. Оценка проводящих путей периферических нервов у больных с хронической ртутной интоксикацией. *Медицина труда и промышленная экология*. 2008; (8): 17–22.
7. Маснавиева Л.Б., Бударина Л.А., Кудаева И.В. Показатели антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов у лиц с нейротоксикацией в отдалённом периоде. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2010; (4): 115–8.
8. Катаманова Е.В., Кудаева И.В., Лахман О.Л., Маснавиева Л.Б., Попкова О.В. Способ дифференциальной диагностики начальных проявлений и первой степени хронической ртутной интоксикации. Патент РФ № 2513299 С1; 2014.
9. Кудаева И.В., Дьякович О.А., Катаманова Е.В., Попкова О.В., Маснавиева 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.

21. Преображенская И.С. Лёгкие и умеренные когнитивные нарушения: клинические проявления, этиология, патогенез, подходы к лечению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013; 5(1): 59–63. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2401>
23. Левин Я.И. Нейрохимическая медицина. Часть 1. Церебральные дофаминергические системы. *Современная терапия психических расстройств*. 2008; (1): 4–8.
27. Григорова О.В., Ахипкин Р.В., Александровский Ю.А. Современные представления о патогенетической терапии тревожных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119(10): 111–20. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911910111>
28. Граждан И.К., Копылов Ф.Ю., Аксенова М.Г., Барский В.И., Кириллов А.В. Патогенетические взаимосвязи особенностей личности и психических расстройств с ишемической болезнью сердца. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2015; 8(2): 8–20. <https://doi.org/10.17116/kardio2015828-20>
30. Соседова Л.М., Кудяева И.В., Титов Е.А., Якимова Н.Л., Маснавиева Л.Б., Катаманова Е.В. Морфологические и нейрохимические эффекты в отдалённом периоде ртутной интоксикации (экспериментальные данные). *Медицина труда и промышленная экология*. 2009; (1): 37–42.

## References

1. Rukavishnikov V.S., Lakhman O.L., Sosodova L.M., Shayakhmetov S.F., Bodienkova G.M., Kudaeva I.V., et al. Occupational neurointoxications: patterns and mechanisms of formation. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2014; (4): 1–6. (in Russian)
2. Katamanova E.V., Shevchenko O.I., Lakhman O.L., Brezhneva I.A., Proskokov K.M. Disorders of higher psychical functions in encephalopathy of different genesis. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2012; (1): 26–31. (in Russian)
3. Escartin C., Pierre K., Colin A., Brouillet E., Delzescaux Th., Guillemier M., et al. Activation of astrocytes by CNTF induces metabolic plasticity and increases resistance to metabolic insults. *J. Neurosci*. 2007; 27(27): 7094–104. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0174-07.2007>
4. Escartin C., Boyer F., Bemelmans A.P., Hantraye P., Brouillet E. IGF-1 exacerbates the neurotoxicity of the mitochondrial inhibitor 3NP in rats. *Neurosci. Lett*. 2007; 425(3): 167–72. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.08.031>
5. Burkhalter J., Fiumelli H., Erickson J.D., Martin J.L. A critical role for system A amino acid transport in the regulation of dendritic development by brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *J. Biol. Chem*. 2007; 282(8): 5152–9. <https://doi.org/10.1074/jbc.M608548200>
6. Echeverria D., Woods J.S., Heyer N.J., Rohlman D.S., Farin F.M., Bittner A.C., et al. Chronic low-level mercury exposure, BDNF polymorphism, and associations with cognitive and motor function. *Neurotoxicol. Teratol*. 2005; 27(6): 781–96. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2005.08.001>
7. Sudakov K.V., Umryukhin P.E. *Systemic Basics of Emotional Stress [Sistemnye osnovy emotsional'nogo stressa]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (in Russian)
8. Kudaeva I.V., Masnavieva L.B., Popkova O.V., D'yakovich O.A. Neurochemical parameters change in individuals exposed to mercury vapors. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2015; (4): 11–5. (in Russian)
9. Bar-Or D., Thomas G.W., Rael L.T., Lau E.P., Winkler J.V. Asp-Ala-His-Lys (DAHK) inhibits copper-induced oxidative DNA double strand breaks and telomere shortening. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2001; 282(1): 356–60. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.4533>
10. Gomazkov O.A. *Neurotrophic Regulation and Brain Stem Cells [Nejrotroficheskaya regulyatsiya i stvolovye kletki mozga]*. Moscow: IKAR; 2006. (in Russian)
11. Lang U.E., Bajbouj M., Gallinat J., Hellweg R. Brain-derived neurotrophic factor serum concentrations in depressive patients during vagus nerve stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006; 187(1): 56–9. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0399-y>
12. Heyer N.J., Echeverria D., Farin F.M., Woods J.S. The association between serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR), self-reported symptoms, and dental mercury exposure. *J. Toxicol. Environ. Health A*. 2008; 71(19): 1318–26. <https://doi.org/10.1080/15287390802240850>
13. Arvanian V.L., Horner P.J., Gage F.H., Mendell L.M. Chronic neurotrophin-3 strengthens synaptic connections to motoneurons in the neonatal rat. *J. Neurosci*. 2003; 23(25): 8706–12. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-25-08706.2003>
14. Rusanova D.V., Lakhman O.L. Assessment of transferring ways of peripheral nerves in patients with chronic mercury intoxication. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2008; (8): 17–22. (in Russian)
15. Tzeng S.F., Huang H.Y. Downregulation of inducible nitric oxide synthase by neurotrophin-3 in microglia. *J. Cell Biochem*. 2003; 2(90): 227–33. <https://doi.org/10.1002/jcb.10658>
16. Masnavieva L.B., Budarina L.A., Kudaeva I.V. Indices of antioxidant protection and lipid peroxidation in persons with neurointoxication in long-term period after exposure. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2010; (4): 115–8. (in Russian)
17. Hudgins S.N., Levison S.W. Ciliary neurotrophic factor stimulates astroglial hypertrophy in vivo and in vitro. *Exp. Neurol*. 1998; 150(2): 171–82. <https://doi.org/10.1006/exnr.1997.6735>
18. Yokoyama H., Uchida H., Kuroiwa H., Kasahara J., Araki T. Role of glial cells in neurotoxin-induced animal models of Parkinson's disease. *Neurol. Sci*. 2011; 32(1): 1–7. <https://doi.org/10.1007/s10072-010-0424-0>
19. Katamanova E.V., Kudaeva I.V., Lakhman O.L., Masnavieva L.B., Popkova O.V. A method for differential diagnosis of initial manifestations and the first degree of chronic mercury intoxication. Patent RF № 2513299 C1; 2014. (in Russian)
20. Kudaeva I.V., D'yakovich O.A., Katamanova E.V., Popkova O.V., Masnavieva L.B. 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)
21. Preobrazhenskaya I.S. Mild and moderate cognitive impairments: clinical manifestations, etiology, pathogenesis, treatment approaches. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2013; 5(1): 59–63. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2401> (in Russian)
22. Lieberman J.A., Drake R.E., Sederer L.I., Belger A., Keefe R., Perkins D., et al. Science and recovery in schizophrenia. *Psychiatr. Serv*. 2008; 59(5): 487–96. <https://doi.org/10.1176/ps.2008.59.5.487>
23. Levin Ya.I. Neurochemical medicine. Part 1. Cerebral dopaminergic systems. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. 2008; (1): 4–8. (in Russian)
24. Brindley R.L., Bauer M.B., Blakely R.D., Currie K.P.M. Serotonin and serotonin transporters in the adrenal medulla: a potential hub for modulation of the sympathetic stress response. *ACS Chem. Neurosci*. 2017; 8(5): 943–54. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.7b00026>
25. Gershon M.D. Serotonin is a sword and a shield of the bowel: serotonin plays offense and defense. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc*. 2012; 123: 268–80.
26. Timotijević I., Stanković Ž., Todorović M., Marković S.Z., Kastratović D.A. Serotonergic organization of the central nervous system. *Psychiatr. Danub*. 2012; 24(S3): 326–30.
27. Grigorova O.V., Akhapiin R.V., Aleksandrovskiy Yu.A. Modern concepts of pathogenetic therapy of anxiety disorders. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2019; 119(10): 111–20. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119101111> (in Russian)
28. Grazhdan I.K., Kopylov F.Yu., Aksanova M.G., Barskii V.I., Kirillov A.V. Pathogenetic relationship between personality traits and mental derangement with coronary heart disease. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2015; 8(2): 8–20. <https://doi.org/10.17116/kardio2015828-20> (in Russian)
29. Côté F., Fligny C., Fromes Y., Mallet J., Vojdani G. Recent advances in understanding serotonin regulation of cardiovascular function. *Trends Mol. Med*. 2004; 10(5): 232–8. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2004.03.007>
30. Sosodova L.M., Kudaeva I.V., Titov E.A., Yakimova N.L., Masnavieva L.B., Katamanova E.V. Morphologic and neurochemical effects in long-term period of mercurial intoxication (experimental data). *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2009; (1): 37–42. (in Russian)