

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

**ТЯЖЕЛЫЕ МЕТАЛЛЫ:
СОВМЕСТНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ
С ДРУГИМИ ХИМИЧЕСКИМИ АГЕНТАМИ
НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ**

А.Н. Иноземцев^{1*}, О.В. Карпухина^{1,2}, С.Б. Бокиева³, К.З. Гумаргалиева²

¹ Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Москва, Россия

² Институт химической физики им. Н. Н. Семёнова РАН, Москва, Россия

³ Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова, г. Владикавказ, Россия

РЕЗЮМЕ: Проанализированы работы о совместном влиянии на центральную нервную систему (ЦНС) человека и животных тяжелых металлов (ТМ) с другими ТМ и лекарственными средствами, выполненные в конце прошлого и в настоящем веке. Установлено, что в большинстве публикаций анализируется совместное влияние на ЦНС человека химических агентов, присутствующих в воде, воздухе и т.п., где помимо ТМ присутствуют и другие частички. Это не позволяет понять результаты совместного влияния конкретных ТМ на организм и сопоставлять их с эффектами каждого из ТМ по отдельности. Экспериментов, посвященных этой проблеме, мало. Тем не менее установлено, что разные ТМ совместно вызывают большие отрицательные последствия, чем каждый из них по отдельности. Совместное воздействие ТМ с пираретамом и гизадепамом может вызывать больший нейротоксический эффект, чем каждый из агентов по отдельности, что делает опасным применение подобного рода препаратов в регионах с повышенным содержанием ТМ. Аскорбиновая кислота и иммуностимулирующий препарат пептидов тимуса тактивина противодействуют нейротоксическому эффекту ТМ за счет воздействия на антиоксидантную и иммунную системы соответственно.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тяжелые металлы, центральная нервная система, токсичность, окислительный стресс, ноотроп, аскорбиновая кислота.

ВВЕДЕНИЕ

Стабильность химического гомеостаза внутренней среды организма составляет одно из основных условий жизни человека и животных, а ее нарушение приводит к ряду заболеваний. В связи с этим анализ отклонений от равновесного состояния в обмене макро- и микроэлементов является важной проблемой современной медицины (Агаджанян, Скальный, 2001; Скальный, 2004; Оберлис и др., 2008; Ибрагимов и др., 2011). Особую опасность в этом отношении представляют экологические факторы. Современная экологическая обстановка характеризуется перенасыщением загрязнителей разной природы, наиболее распространенными и опасными среди которых являются супертоксиканты – тяжелые металлы (Давыдова, Тагасов, 2002; Черных, Сидоренко, 2003; Ревич, Сидоренко, 2006; Семенов, Скальный, 2009). Они оказывают многостороннее отрицательное влияние на организм, вызывая токсическое (нейро-, эмбриотоксическое и т.п.), канцерогенное, тератогенное, аллергическое и другие воздействия.

Наибольшую опасность тяжелые металлы (ТМ) представляют для человека, поскольку он находится на вершине пищевой цепочки, вследствие чего получает продукты, концентрация токсикантов в которых в 100–10000 раз более высокая, чем в почвах (Черных и др., 2001). При этом следует учесть, что особенно сильное влияние ТМ оказывают на центральную нервную систему (ЦНС). Это связано с тем, что ТМ вызывают перекисное окисление липидов, а оно интенсивнее всего протекает именно в ЦНС. Последнее определяется высоким содержанием в мозге полиненасыщенных жирных кислот, служащих субстратом перекисного окисления липидов, и высокими концентрациями ионов металлов с переменной валентностью, необходимых для функционирования ферментов и работы дофаминовых рецепторов.

Для полноценного понимания значения ТМ для живых организмов необходимо учесть, что они в реальной жизни воздействуют на организм не изолированно, но одновременно или последовательно с иными факторами, такими как другие ТМ, стресс, лекарственные средства и т.п. В последнее время все настойчивее подчеркивается необходимость анализа их совместного влияния

* Адрес для переписки:

Иноземцев Анатолий Николаевич

E-mail: a_inozemtsev@mail.com

(Cory-Slechta, 2005, 2008; Иноземцев и др., 2008; Bellinger, 2008; Claus Henn et al., 2012). Работы последних лет, посвященные совместному воздействию химических агентов, открывают волнующую эру в развитии токсикологии (Monosson, 2005; Karkov et al., 2011). Такого рода работы необходимы не только для понимания возможной опасности совместного воздействия ТМ для здоровья, но и для успешного анализа механизмов их влияния.

Цель исследования – анализ работ о совместном влиянии на ЦНС человека и животных тяжелых металлов с другими ТМ и нейротропными препаратами, выполненных в конце прошлого и в настоящем веке.

СОВМЕСТНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ ДРУГ С ДРУГОМ

Совместное воздействие различных ТМ на человека чрезвычайно распространено, особенно вблизи горнопромышленных отходов (Hu et al., 2007). В частности, питьевая вода и воздух содержат смесь большого количества химических компонентов, включая ТМ. Тем не менее долгое время их взаимодействие не составляло предмет изучения. Возможно, что это происходило из-за точки зрения, согласно которой совместное воздействие химических элементов не более опасно, чем воздействие каждого из них по отдельности (Feron et al., 1995), и оно не представляет опасности для здоровья (Cassee et al., 1998). Более того, в одной из ранних работ было показано уменьшение накопления марганца в мозге мышей при совместном воздействии с железом (Chandra et al., 1980). Позже были приведены сведения, согласно которым совместное влияние свинца и кадмия на поведение и обмен нейромедиаторов было меньше, чем каждого из металлов по отдельности (Nation et al., 1989, 1990). Другая причина этого кроется в сложности изучения совместного воздействия химических агентов на организм и недостаточность адекватных моделей (Carpenter et al., 2002). Однако, несмотря на это, изучение совместного влияния ТМ со временем возобладавало.

Следует отметить при этом одну особенность данных работ. Указывая на срочную необходимость такого изучения, в большинстве публикаций рассматриваются его самые общие методологические стороны без анализа результатов совместного влияния конкретных тяжелых металлов на организм человека и без сопоставления с эффектами каждого из этих ТМ по отдельности (Seed et al., 1995; Simmons, 1995; Остроумов, 2000; Feron et al., 1995, 2002; Carpenter et al., 2002; Monosson, 2005; Mauderly, Samet, 2009). В этих работах рассматривается совместное влияние химических агентов, присутствующих в воде, воздухе, в сигаретном дыме и т.п. Анализируются возможные стратегии исследования в этой области токсикологии, новые методы анализа, воз-

можные модели, критерии оценки и результаты совместного воздействия с общей точки зрения (синергизм, антагонизм и т.д.). Подобный анализ основополагающих понятий и подходов свидетельствует о раннем периоде данного направления исследований.

Из всех источников химического загрязнения воздух является единственным, через который загрязнение поступает в организм непрерывно. По данным ВОЗ, оно вызывает свыше 3 млн преждевременных смертей ежегодно (Mills et al., 2009). Это объясняет огромный интерес к данной проблеме, причем первоначальное рассмотрение загрязнения посредством воздуха как причины сердечно-сосудистых заболеваний человека сменилось пониманием того, что ЦНС тоже служит мишенью для данного загрязнения. Имеются экспериментальные указания на то, что загрязнение воздуха может вызывать болезни Альцгеймера и Паркинсона (Calderón-Garcidueñas et al., 2004; Levesque et al., 2011). Существует большое число публикаций, обобщенных в нескольких обзорах литературы (Block, Calderón-Garcidueñas, 2009; Genc et al., 2012; Moulton, Yang, 2012).

Не отрицая несомненную ценность процитированных и аналогичных им работ, следует отметить, что воздух, помимо различных металлов, содержит частички пыли, органические соединения и т.п. Это не позволяет оценить вклад воздействий различных конкретных ТМ (равно как и других составляющих воздуха) по отдельности и роль их совместного влияния на здоровье человека. Соответственно, остаются не исследованными механизмы совместного воздействия конкретных ТМ. Это может быть сделано только в экспериментах на животных, в которых возможен контроль за используемыми смесями ТМ и оценка влияния как отдельных ТМ, так и их комбинаций. Следует отметить в этой связи, что подобного рода исследований проведено непропорционально мало по сравнению с важностью рассматриваемой проблемы.

Установлено, что совместное воздействие свинца и кадмия на самок крыс вызвало большее (относительно отдельно используемых металлов) нарушение ультраструктурной организации мозга у потомства (набухание митохондрий, разрушение органелл и т.п.), уменьшение активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы и др.) и увеличение прооксидантного фермента малеинового диальдегида (Zhang et al., 2009). Позже было показано, что совместное применение этих металлов вызывало у самок крыс большее выделение с мочой эссенциальных элементов (цинк, медь и др.), чем при их отдельном применении (Wang et al., 2011). Авторы пришли к выводу, что увеличенная потеря этих элементов вызывает дефицит антиоксидантной системы, что может привести к окислительному стрессу. Изложенные в этих статьях факты представляют интерес в связи с тем, что дефицит антиоксидантной

системы и связанный с этим окислительный стресс могут иметь негативные последствия для функционирования ЦНС.

Возможность отрицательного влияния совместного воздействия солей указанных металлов на ЦНС показана в опыте на самках крыс, у которых эти металлы вызвали сохраняющиеся у потомства на протяжении длительного периода изменения дофаминовой и серотониновой систем гиппокампа и увеличение тревожности в приподнятом крестообразном лабиринте (Leret et al., 2003). Показано также, что перинатальное воздействие этих металлов вызывает аддитивное угнетение нескольких ферментов, существенных для нормального функционирования ЦНС (Antonio et al., 2003), и сказывается на нейрохимическом изменении в полосатом теле и мозжечке, что связано с изменением двигательной активности у взрослых крыс (Antonio et al., 2002). Синергизм этих тяжелых металлов проявляется также при их абсорбции в клетке мозжечка, коры и гиппокампа, приводящей к усилению относительно отдельных металлов нейротоксического нарушения развивающейся ЦНС крыс (Gu et al., 2009). Позже было установлено прямое синергичное угнетение обучения и памяти у крыс со стороны мышьяка, кадмия и свинца (Rai et al., 2010).

Ранее было обнаружено, что у крыс совместное воздействие этих металлов вызвало их большее накопление в мозге и увеличило нарушение обучения (Chandra et al., 1981). Возможным объяснением эффектов такого взаимодействия служит предположение (Kalia et al., 1984), согласно которому избыток марганца в мозге увеличивает способность белка связываться со свинцом. В работе, опубликованной в 2012 г., было установлено, что при совместном воздействии на беременных крыс свинца и марганца у потомства наблюдали разнонаправленный эффект. У самок обучение в тесте Морриса проходило хуже, чем при раздельном введении этих металлов, а у самцов лучше. Последнее авторы объясняют работой компенсаторного механизма, который запускается в случае большей токсической нагрузки (Betharia, Maher, 2012). В этой связи можно также отметить, что совместное воздействие марганца и свинца увеличило высвобождение дофамина (Rodriguez et al., 1988).

В последнее время проявился весьма перспективный интерес к изучению влияния тяжелых металлов на поведение беспозвоночных (Menzel, Benjamin, 2013). В опытах на пресноводной улитке *Lymnaea stagnalis* было установлено, что цинк и кадмий, не влияющие на память в низких концентрациях, заблокировали ее при совместном воздействии (Byzitter et al., 2012).

В последнее десятилетие уделяется большое внимание изучению влияния, которое оказывает окружающая среда на детей (Lidsky, Schneider, 2003; Daston et al., 2004; Landrigan et al., 2004; Bellinger, 2008; Sheffield, Landrigan, 2010), что обусловлено особой уязвимостью незрелой развиваю-

щейся ЦНС. Направление исследований, связанное с нейротоксичностью развивающегося организма, получило широкое распространение и вызвало появление в англоязычной литературе названия «developmental neurotoxicology». Вышло большое количество обзоров, посвященных этому направлению (Grandjean, Landrigan, 2006; Winneke, 2011). Однако исследований, посвященных совместному воздействию ТМ, остается мало и в этой области.

Исследование детей, проведенное в Mexico City, показало, что взаимодействие свинца и марганца в раннем детстве вызывает больший нейротоксический эффект, чем каждый металл по отдельности (Claus Henn et al., 2012). Авторы отметили также, что в возрасте детей в 12 мес. взаимодействие металлов было большим, чем в 24 мес., что расценено как свидетельство наличия критического периода для такого взаимодействия. Анализ у 261 ребенка из Кореи в возрасте 8–11 лет концентрации свинца и марганца в сопоставлении ее с уровнем IQ привел к заключению, что между этими металлами происходит аддитивное взаимодействие, влияющее на умственные способности детей (Kim et al., 2009).

СОВМЕСТНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

В подавляющей массе работ изучение влияния ТМ и лекарственных средств на ЦНС ведется независимо друг от друга. В то же время воздействие и тех, и других химических агентов на человека по отдельности и совокупно широко распространено. Последнее имеет не только теоретический интерес, но и практический. Проанализированная выше литература показывает, что широкое распространение ТМ в окружающей среде вызывает различные расстройства высших психических функций, в том числе обучения и памяти. Сказанное делает актуальным поиск средств, способных противодействовать нейротоксическому влиянию тяжелых металлов на организм человека и животных. К настоящему времени описаны три попытки подобного рода: использование нейротропных препаратов (ноотропа пирацетама и анксиолитика гидазепама), аскорбиновой кислоты и иммуномодулятора тактивина.

Изучение влияния тяжелых металлов и ноотропов (как и лекарственных средств в целом) на ЦНС ведется в основном независимо друг от друга, хотя имеются основания предполагать возможность их совместного влияния. В частности, субстратом для совместного воздействия тяжелых металлов и ноотропов может служить антиоксидантная система организма. Она играет большую роль в реакциях ЦНС на стрессовые нагрузки за счет предупреждения чрезмерной активации процессов свободно-радикального окисления, которая вызывает повреждение клеточных мембран и развитие патологических процессов, захватывающих многие функ-

ции. Наиболее уязвимы для свободнорадикальных процессов клетки ЦНС (Дюмаев, Воронина и др., 1995; Кутлубаев и др., 2005).

В последнее время публикуются данные о том, что тяжелые металлы инициируют перекисное окисление липидов, изменяя активность мембранных ферментов, вызывая таким образом нейротоксическое влияние (Зозуля и др., 2000; Flora, Seth, 2000). Кроме того, установлено, что механизм действия ряда ноотропов определяется антиоксидантным и мембрано-протекторным действием (Дюмаев, Воронина, и др., 1995; Воронина, Середенин, 1998). При этом эпифизарный гормон мелатонин, относимый к ноотропам (Арушанян, 2004), уменьшает вызываемое свинцом свободно-радикальное повреждение нейронов (Skaper et al., 1999; Reiter et al., 2001; El-Sokkary et al., 2003). Изложенные данные подтверждают возможность совместного воздействия ноотропов и тяжелых металлов на антиоксидантную систему мозга, равно как и позволяют предположить способность ноотропов устранять негативные воздействия ТМ на когнитивные функции человека.

Помимо этих соображений, указанное предположение основано в общем виде на том, что в соответствии с ноотропной концепцией наибольшее влияние пирacetама на гностические и мнестические процессы проявляется в условиях, затрудняющих их осуществление. Так, в опытах на животных и в клинической практике было показано, что ноотропы, в том числе пирacetам, эффективны при старении, при амнезии, вызываемой максимальным электротоком, скополamiном, гипоксией, при функциональных нарушениях выработки избегания и т.п. (Воронина, Середенин, 1998; Иноземцев, 2009). Исходя из этих данных, можно было ожидать, что пирacetам будет противостоять негативному влиянию ТМ на обучение и память. Однако пирacetам на фоне применения солей свинца, кобальта, кадмия и молибдена во многих случаях был неспособен противодействовать вызываемому металлами угнетению выработки у крыс реакции избегания в челночной камере. Более того, при введении ноотропного препарата на фоне солей свинца и кадмия имело место большее угнетение реакции избегания, чем при отдельном введении этих металлов (Иноземцев и др., 2008). Полученные данные свидетельствуют о том, что причиной искажения функциональных свойств ноотропа является его сочетанное с металлом воздействие на организм. Следовательно, использование определенных нейротропных препаратов в терапии заболеваний, вызванных токсичным действием тяжелых металлов, небезопасно, поскольку их применение может дополнительно усилить негативное влияние металлов на ЦНС человека.

Для объяснения фактов отрицательного влияния на организм человека и животных сочетанного воздействия пирacetама и тяжелых металлов обратились к исследованию химико-физических

механизмов этого процесса. Известно, что важным фактором, определяющим лечебные эффекты лекарственных препаратов, является полиморфизм структуры – наличие у них разных по форме кристаллов, в частности, конформационный полиморфизм (Bygn, Stowell, 1995; Краснюк и др., 2006). Кристаллическая структура эталонного ноотропа пирacetама может быть представлена несколькими полиморфными модификациями (Louër et al., 1995; Fabbiani et al., 2005; Nowell, Price, 2005), фармакологическая активность которых зависит от растворителя, его состава, физико-химических особенностей и т.п. (Краснюк и др., 2006). Присутствие тяжелых металлов в воде изменяет ряд ее физико-химических характеристик, таких pH, содержание растворенного кислорода, кинетику растворения и др. (Скурлатов и др., 1994).

В поисках возможного механизма изменения свойств ноотропа тяжелыми металлами исследованы водные растворы кристаллического эталонного пирacetама методами УФ-спектрометрии и жидкостной хроматографии (Карпухина et al., 2014a). Было установлено, что при растворении пирacetама в воде происходит распределение вещества на две стабильные полиморфные структуры, являющиеся аналогами структур, присутствующих и в твердой субстанции ноотропа. Особенности спектров поглощения раствора пирacetама в присутствии активных солей кадмия, свинца и кобальта позволили сделать вывод об их каталитическом влиянии на структуру препарата. Диацетат свинца и соли других тяжелых металлов являются так называемыми кислотами Льюиса. Общеизвестно, что кислоты Льюиса обладают хорошей реакционной способностью, в частности, способны организовывать комплексы с амидными группами (Днепроvский, Темникова, 1991). Соль металла разрушает димеры ацетамида в структуре пирacetама, убирая препятствия для перехода из одной полиморфной формы в другую, при этом в растворе резко увеличивается содержание биологически активных продуктов диссоциации пирacetама, которые могут стать причиной измененного эффекта ноотропа. В то же время конформационные перестройки в структуре ноотропа под влиянием соли тяжелого металла являются основным фактором изменения функциональных свойств препарата (Карпухина и др., 2006; Карпухина et al., 2014a).

Поставленные эксперименты установили связь между кинетикой структурных преобразований пирacetама в присутствии тяжелых металлов и его функциональными свойствами, в частности, влиянием на обучение крыс в условиях отрицательного подкрепления (Карпухина и др., 2007, 2010; Карпухина et al., 2014b).

В качестве вещества, способного устранить неспецифический эффект ноотропа в присутствии соли тяжелого металла использована аскорбиновая кислота (Карпухина и др., 2012). Основанием для этого послужило то, что кислота химически действует как восстановитель, способна окислять-

ся в дегидроаскорбиновую кислоту и, таким образом, вместе с ней она представляет окислительно-восстановительную систему, теряющую и присоединяющую электроны и протоны. Вступая в реакцию с солью металла, аскорбиновая кислота невелирует его каталитическое действие на структурные преобразования пирacetама, предотвращая появление в растворе полиморфных форм пирacetама, которые способны исказить ноотропный эффект.

Проведенный на основе этих теоретических соображений анализ комбинированного воздействия тяжелых металлов, пирacetама и аскорбиновой кислоты на обучение и память крыс показал, что аскорбиновая кислота выполняет значительную защитную функцию, уменьшая или полностью устраняя отрицательное воздействие тяжелого металла (Карпухина и др., 2012).

Для изучения возможного противодействия угнетающему влиянию ТМ на ЦНС была также предпринята попытка использовать иммуномодулирующий препарат из пептидов тимуса тактивин, который широко используется в клинической практике при иммунодефицитах. Основанием послужили гипотеза о роли тимуса в работе стресс-лимитирующей системы (Киселева, Иноземцев, 2010) и данные о положительном влиянии тактивина на обучение и память крыс (Киселева и др., 2010; Новоселецкая и др., 2010). Было установлено, что тактивин устранил угнетающее действие солей свинца и кобальта на обучение и память крыс (Иноземцев и др., 2011).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ позволяет заключить, что в большинстве публикаций анализируется совместное влияние на ЦНС человека химических агентов, присутствующих в воде, воздухе, в сигаретном дыме и т.п., где помимо ТМ присутствуют и другие частички. Это не позволяет анализировать результат совместного влияния конкретных ТМ на организм человека и сопоставлять его с эффектами каждого из ТМ по отдельности. Работ на животных, которые могли бы решить эту задачу, мало. Тем не менее в них установлено, что разные ТМ совместно вызывают большие отрицательные последствия, чем каждый из них по отдельности. В немногочисленных работах, посвященных изучению совместного воздействия ТМ с лекарственными средствами, установлено, что комбинации ТМ с пирacetамом и гизадепамом могут вызывать больший нейротоксический эффект, чем каждый из агентов по отдельности, что делает опасным применение подобного рода препаратов в регионах с повышенным содержанием в среде ТМ. Напротив, применение аскорбиновой кислоты и иммуноотропного препарата пептидов тимуса тактивина противодействует нейротоксическому эффекту ТМ за счет воздействия на антиоксидантную и иммунную системы соответствен-

но. Сделан вывод об актуальности поиска лекарственных средств для противодействия нейротоксическому эффекту ТМ, особенно в связи с усилением негативного влияния при их совместном воздействии.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

Агаджанян Н.А., Скальный А.В. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека. М.: КМК, 2001. 83 с.

(Agadzhanyan N.A., Skalny A.V. [Chemical elements in the environment and the human ecological portrait]. Moscow, 2001 [in Russ]).

Арушанян Э.Б. (ред.) Современные аспекты хронофизиологии и хронофармакологии. Ставрополь: СтГМА, 2004. 245 с.

(Arushanyan E.B. (ed.) [Modern aspects of chronophysiology and chronopharmacology]. Stavropol, 2004 [in Russ]).

Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы (проблемная статья). Экспериментальная и клиническая фармакология. 1998. Т. 61. № 4. С. 3–9.

(Voronina T.A., Seredenin S.B. [Nootropic drugs, the achievements and new challenges (topical article)]. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 1998, 61(4):3–9 [in Russ]).

Давыдова С.Л., Тагасов В.И. Тяжелые металлы – супертоксиканты XX века. М: Изд-во РУДН. 2002. 140 с.

(Davydova S.L., Tagasov V.I. [Heavy metals – super-toxicants of the twentieth century]. Moscow, 2002 [in Russ]).

Днепровский А.С., Темникова Т.И. Теоретические основы органической химии. Л.: Химия, 1991. 560 с.

(Dneprovskiy A.S., Temnikova T.I. [Theoretical basis of organic chemistry]. Leningrad, 1991 [in Russ]).

Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М.: Наука, 1995. 271 с.

(Dyumaev K.M., Voronina T.A., Smirnov L.D. [Antioxidants in prevention and treatment of pathologies of the central nervous system]. Moscow: Nauka, 1995 [in Russ]).

Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии мозга. М.: Знание, 2000. 344 с.

(Zozulya Yu.A., Baraboy V.A., Sutkovoy D.A. [Free radical oxidation and antioxidant defense at cerebral pathology]. Moscow: Znanie, 2000 [in Russ]).

Ибрагимова М.Я., Сабирова Л.Я., Березкина Е.С., Скальная М.Г., Жданов Р.И., Скальный А.В. Взаимосвязь дисбаланса макро- и микроэлементов и здоровье населения (обзор литературы). Казанский медицинский журнал. 2011. Т. 92. № 4. С. 606–609.

(Ibragimova M.Ya., Sabirova L.Ya., Berezkina E.S., Skalnaya M.G., Zhdanov R.I., Skalny A.V. [Interrelation of macro- and trace element imbalance with population health (a review)]. *Kazan Medical Journal*. 2011, 92(4):606–609 [in Russ]).

Иноземцев А.Н. Биологические предпосылки защитных механизмов при срывах высшей нервной деятельности. Вестник Московского университета. Сер. 16. Биология. 2009, № 2. С. 3–8.

(Inozemtsev A.N. [Biological background of protective mechanisms at the breakdown of higher nervous activity]. Moscow University Biological Sciences Bulletin. 2009, 2: 3–8 [in Russ]).

Иноземцев А.Н., Бокиева С.Б., Карпухина О.В., Гумаргалиева К.З. Влияние сочетанного воздействия тяжелых металлов и пирacetama на обучение и память крыс. Доклады АН. 2008. Т. 422. № 5. С. 700–703.

(Inozemtsev A.N., Bokieva S.B., Karpukhina O.V., Gumargalieva K.Z. [Influence of combined exposure to heavy metals and piracetam on learning and memory in rats]. Doklady Akademii Nauk. 2008, 422(5):700–703 [in Russ]).

Иноземцев А.Н., Бокиева С.Б., Крючкова А.В., Киселева Н.М., Белова О.В., Москвина С.Н., Зими́на И.В., Арион В.Я. Иммунотропный препарат тактивин противодействует нейротоксическому влиянию тяжелых металлов на обучение и память крыс. Российский иммунологический журнал. 2011. Т. 5. № 3–4. С. 274–278.

(Inozemtsev A.N., Bokieva S.B., Kryuchkova A.V., Kiseleva N.M., Belova O.V., Moskvina S.N., Zimina I.V., Arion V.Ya. [An immunotropic drug taktivin counteracts neurotoxic effect of heavy metals on learning and memory in rats]. Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal. 2011, 5(3–4): 274–278 [in Russ]).

Карпухина О.В., Бокиева С.Б., Гумаргалиева К.З., Иноземцев А.Н. Совместное влияние солей тяжелых металлов и психотропного препарата на процессы обучения. Актуальные проблемы экологии и природопользования. 2007. Т. 9. № 1. С. 44–47.

(Karpukhina O.V., Bokieva S.B., Gumargalieva K.Z., Inozemtsev A.N. [The combined effect of heavy metal salts and psychotropic drug on learning]. Aktualnye problemy ekologii i prirodopolzovaniya. 2007, 9(1):44–47 [in Russ]).

Карпухина О.В., Гумаргалиева К.З., Бокиева С.Б., Иноземцев А.Н. Сравнение функциональных характеристик эталонного и структурно-модифицированного пирacetama. Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине. СПб.: Изд-во Политехнического университета. 2010. № 4. С. 240–246.

(Karpukhina O.V., Gumargalieva K.Z., Bokieva S.B., Inozemtsev A.N. [Comparison of functional characteristics of the reference and the structurally-modified piracetam]. Vysokie tekhnologii, fundamentalnye i prikladnye issledovaniya v fiziologii i meditsine. 2010, 4:240–246 [in Russ]).

Карпухина О.В., Гумаргалиева К.З., Костикова Н.П., Иноземцев А.Н., Бокиева С.Б. Поиск эффективного средства протекции когнитивных нарушений, вызванных комбинированным воздействием тяжелых металлов и нейротропного препарата пирacetama. В кн.: Динамика химических и биологических процессов, XXI век. М., 2012. С. 303–312.

(Karpukhina O.V., Gumargalieva K.Z., Kostikova N.P., Inozemtsev A.N., Bokieva S.B. [Search for an effective means of protection against cognitive impairments caused

by combined action of heavy metals and a neurotropic drug piracetam]. In: [The dynamics of chemical and biological processes, XXI century]. Moscow, 2012. 303–312 [in Russ]).

Карпухина О.В., Соловьев Г.А., Гумаргалиева К.З., Иноземцев А.Н. Структурно-функциональная организация пирacetama в водном растворе: структурный аспект. Химическая физика. 2006. Т. 25. № 5. С. 67–71.

(Karpukhina O.V., Solov'ev G.A., Gumargalieva K.Z., Inozemtsev A.N. [Structural and functional organization of piracetam in aqueous solution: the structural aspect]. Russian Journal of Physical Chemistry B Focus on Physics. 2006, 25(5):67–71 [in Russ]).

Киселева Н.М., Иноземцев А.Н. Возможная роль тимуса в работе стресс-лимитирующей системы. Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. 2010. № 3. С. 3–20.

(Kiseleva N.M., Inozemtsev A.N. [Possible role of the thymus in the stress-limiting system]. International Journal of Immunopathology, Allergology, Infectology. 2010, 3:3–20 [in Russ]).

Киселева Н.М., Новоселецкая А.В., Зими́на И.Н., Москвина С.М., Иноземцев А.Н., Арион В.Я., Лопухин Ю.М. Влияние тактивина на поведение и обучение крыс. Вестник РАМН. 2010. № 1. С. 23–26.

(Kiseleva N.M., Novoseletskaya A.V., Zimina I.N., Moskvina S.M., Inozemtsev A.N., Arion V.Ya., Lopukhin Yu.M. [Influence of taktivin on behavior and training in rats]. Vestnik RAMN. 2010, 1:23–26 [in Russ]).

Краснюк И.И., Валевко С.А., Михайлова Г.В. Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм. М. Издательский центр «Академия», 2006. 592 с.

(Krasnyuk I.I., Valevko S.A., Mikhaylova G.V. [Pharmaceutical technology: Technology of medicinal forms]. Moscow, 2006 [in Russ]).

Кутлубаев М.А., Фархутдинов Р.Р., Ахмадеева Л.Р., Муфазалов А.Ф. Свободнорадикальное окисление в головном мозге крыс при хронической стрессорной нагрузке и его фармакологическая регуляция. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2005. Т. 140. № 10. С. 414–417.

(Kutlubaev M.A., Farkhutdinov R.R., Akhmadeeva L.R., Mufazalov A.F. [Free radical oxidation in rat brain at chronic stress load, and its pharmacological regulation]. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2005, 140(10): 414–417 [in Russ]).

Новоселецкая А.В., Киселева Н.М., Иноземцев А.Н., Арион В.Я., Лосева Е.В., Зими́на И.В. Влияние экстракта тимуса тактивина на формирование пищевого условного рефлекса у крыс. Российский иммунологический журнал. 2010. Т. 4. № 1. С. 83–87.

(Novoseletskaya A.V., Kiseleva N.M., Inozemtsev A.N., Arion V.Ya., Loseva E.V., Zimina I.V. [Influence of thymus extract taktivin on the formation of food conditioned reflex in rats]. Russian Journal of Immunology. 2010, 4(1):83–87 [in Russ]).

- Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. СПб.: Наука, 2008. 544 с.
- (Oberleas D., Harland B., Skalny A. [Biological role of macro- and trace elements in humans and animals]. Saint Petersburg: Nauka, 2008 [in Russ]).
- Остроумов С.А. Принципы анализа экологической опасности антропогенных воздействий, в том числе химического загрязнения: концепция и новые данные. Вестник Московского университета. Сер. 16. Биол. 2000. № 4. С. 27–33.
- (Ostroumov S.A. [Principles of analysis of environmental hazard of anthropogenic influences, including chemical pollution: the concept and new data]. Moscow University Biological Sciences Bulletin. 2000, 4:27–33 [in Russ]).
- Ревич Б.А., Сидоренко В.Н. Методика оценки экономического ущерба здоровью населения от загрязнения атмосферного воздуха. М.: Акрополь, ЦЭПР. 2006. 96 с.
- (Revich B.A., Sidorenko V.N. [Methods of assessing the economic damage to human health from air pollution]. Moscow, 2006 [in Russ]).
- Семенов А.С., Скальный А.В. Иммунопатологические и патобиохимические аспекты патогенеза перинатального поражения мозга. СПб.: Наука, 2009. 367 с.
- (Semenov A.S., Skalny A.V. [Immunopathological and pathobiochemical aspects of pathogenesis of prenatal cerebral lesions (cerebral palsy, fetal alcohol syndrome)]. Saint Petersburg: Nauka, 2009 [in Russ]).
- Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. М.: ОНИКС XXI век. Мир, 2004. 216 с.
- (Skalny A.V. [Chemical elements in human physiology and ecology]. Moscow, 2004 [in Russ]).
- Скурлатов Ю.И., Дука Г.Г., Мизити А. Введение в экологическую химию. М.: Высшая школа, 1994. 400 с.
- (Skurlatov Yu.I., Duka G.G., Miziti A. [Introduction to environmental chemistry]. Moscow: Vysshaya shkola, 1994 [in Russ]).
- Черных Н.А., Милащенко Н.З., Ладонин В.Ф. Эко-токсикологические аспекты загрязнения почв тяжелыми металлами. Пушино: ОНТИ ПНЦ РАН, 2001. 145 с.
- (Chernykh N.A., Milashhenko N.Z., Ladonin V.F. [Ecotoxicological aspects of soil contamination with heavy metals]. Pushchino, 2001 [in Russ]).
- Черных Н.А., Сидоренко С.Н. Экологический мониторинг токсикантов в биосфере. М.: Изд-во РУДН, 2003. 430 с.
- (Chernykh N.A., Sidorenko S.N. [Environmental monitoring of toxicants in the biosphere]. Moscow, 2003 [in Russ]).
- Antonio M.T., Corredor L., Leret M.L. Study of the activity of several brain enzymes like markers of the neurotoxicity induced by perinatal exposure to lead and/or cadmium. Toxicol Lett. 2003, 143(3):331–40.
- Antonio M.T., Lopez N., Leret M.L. Pb and Cd poisoning during development alters cerebellar and striatal function in rats. Toxicology. 2002, 176(1–2):59–66.
- Bellinger D.C. Late neurodevelopmental effects of early exposures to chemical contaminants: reducing uncertainty in epidemiological studies. Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol. 2008, 102(2):237–44.
- Betharia S., Maher T.J. Neurobehavioral effects of lead and manganese individually and in combination in developmentally exposed rats. Neurotoxicology. 2012, 33(5):1117–27.
- Block M.L., Calderón-Garcidueñas L. Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease. Trends Neurosci. 2009, 32(9):506–16.
- Byrn S.R., Stowell J.G. Drug targeting using conjugates: the importance of pharmaceutical chemistry. J Drug Target. 1995, 3(4):239–241.
- Byzitter J., Lukowiak K., Karnik V., Dalesman S. Acute combined exposure to heavy metals (Zn, Cd) blocks memory formation in a freshwater snail. Ecotoxicology. 2012, 21(3):860–8.
- Calderón-Garcidueñas L., Reed W., Maronpot R.R., Henríquez-Roldán C., Delgado-Chavez R., Calderón-Garcidueñas A. Brain inflammation and Alzheimer's-like pathology in individuals exposed to severe air pollution. Toxicol Pathol. 2004, 32(6):650–658.
- Carpenter D.O., Arcaro K., Spink D.C. Understanding the human health effects of chemical mixtures. Environ. Health. Perspect. 2002, 110(1):25–42.
- Cassee F.R., Groten J.P., van Bladeren P.J., Feron V.J. Toxicological evaluation and risk assessment of chemical mixtures. Crit. Rev. Toxicology, 1998, 28(1):73–101.
- Chandra S.V., Ali M.M., Saxena D.K., Murthy R.C. Behavioral and neurochemical changes in rats simultaneously exposed to manganese and lead. Arch Toxicol. 1981, 49(1):49–56.
- Chandra S.V., Shukla G.S., Srivastava R.S., Gupta S.K. Combined effect of metals on biogenic amines and their distribution in the brain of mice. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 1980, 9(1):79–85.
- Claus Henn B., Schnaas L., Ettinger A.S., Schwartz J., Lamadrid-Figueroa H., Hernández-Avila M., Amarasiriwardena C., Hu H., Bellinger D.C., Wright R.O., Téllez-Rojo M.M. Associations of early childhood manganese and lead coexposure with neurodevelopment. Environ. Health. Perspect. 2012, 120(1):126–131.
- Cory-Slechta D.A., Weiss B., Cranmer J. The environmental etiologies of neurobehavioral deficits and disorders: weaving complex outcomes and risk modifiers into the equation. Neurotoxicology. 2008, 29(5):759–760.

- Cory-Slechta D.A. Studying toxicants as single chemicals: does this strategy adequately identify neurotoxic risk? *Neurotoxicology*. 2005, 26(4):491–510.
- Daston G., Faustman E., Ginsberg G., Fenner-Crisp P., Olin S., Sonawane B., Bruckner J., Breslin W., McLaughlin T.J. A framework for assessing risks to children from exposure to environmental agents. *Environ Health Perspect*. 2004, 112(2):238–56.
- El-Sokkary G.H., Kamel E.S., Reiter R.J. Prophylactic effect of melatonin in reducing lead-induced neurotoxicity in the rat. *Cell Mol Biol Lett*. 2003, 8(2):461–70.
- Fabbiani F.P.A., Allan D.R., Marshall W.G., Parsons S., Pulham C.R., Smith R.I. An exploration of the polymorphism of piracetam using high pressure. *Cryst Eng Comm*. 2005, 7:179–186.
- Feron V.J., Cassee F.R., Groten J.P., van Vliet P.W., van Zorge J.A. International issues on human health effects of exposure to chemical mixtures. *Environ Health Perspect*. 2002, 110(6):893–9.
- Feron V.J., Groten J.P., Jonker D., Cassee F.R., van Bladeren P.J. Toxicology of chemical mixtures: challenges for today and the future. *Toxicology*. 1995, 105:415–427.
- Flora G.S., Seth P.K. Alterations in some membrane properties in rat brain following exposure to lead. *Cytobios*. 2000, 103(403):103–9.
- Genc S., Zadeoglulari Z., Fuss S. H., Genc K. The Adverse Effects of Air Pollution on the Nervous System. *J. of Toxicology*. 2012. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/782462>.
- Grandjean P., Landrigan P.J. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet*. 2006, 368(9553):2167–78.
- Gu C., Chen S., Xu X., Zheng L., Li Y., Wu K., Liu J., Qi Z., Han D., Chen G., Huo X. Lead and cadmium synergistically enhance the expression of divalent metal transporter 1 protein in central nervous system of developing rats. *Neurochem Res*. 2009, 34(6):1150–6.
- Hu H., Shine J., Wright R.O. The challenge posed to children's health by mixtures of toxic waste: the Tar Creek superfund site as a case-study. *Pediatr Clin North Am*. 2007, 54(1):155–175.
- Kalia K., Chandra S.V., Viswanathan P.N. Effect of 54Mn and lead interaction on their binding with tissue proteins: in vitro studies // *Ind Health*. 1984, 22(3):207–18.
- Kapkov V.I., Belenikina O.A., Fedorov V.D. Effect of heavy metals on marine phytoplankton. *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull*. 2011, 66(1):32–36.
- Karpukhina O., Gumargaliev K., Bokieva S., Inozemtsev A. Structural transformations of piracetam under lead acetate influence. *Polymer Research. Journal*. 2014a, 8(4):235–240.
- Karpukhina O., Gumargaliev K., Bokieva S., Inozemtsev A. Heavy metals change effects of piracetam on learning and memory. *J. of Nature Science and Sustainable Technology*. 2014b, 8(3):439–444.
- Kim Y., Kim B.N., Hong Y.C., Shin M.S., Yoo H.J., Kim J.W., Bhang S.Y., Cho S.C. Co-exposure to environmental lead and manganese affects the intelligence of school-aged children. *Neurotoxicology*. 2009, 30(4):564–71.
- Landrigan P.J., Kimmel C.A., Correa A., Eskenazi B. Children's health and the environment: public health issues and challenges for risk assessment. *Environ Health Perspect*. 2004, 112(2):257–65.
- Leret M.L., Millán J.A., Antonio M.T. Perinatal exposure to lead and cadmium affects anxiety-like behavior. *Toxicology*. 2003, 186(1–2):125–30.
- Levesque S., Surace M.J., McDonald J., Block M.L. Air pollution & the brain: Subchronic diesel exhaust exposure causes neuroinflammation and elevates early markers of neurodegenerative disease. *J of Neuroinflammation*. 2011, 8:105.
- Lidsky T.I., Schneider J.S. Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates. *Brain*. 2003, 126(Pt. 1):5–19.
- Louër D., Louër M., Dzyabchenko V.A., Agafonov V. & Céolin. Structure of a metastable phase of piracetam from X-ray powder diffraction using the atom-atom potential method. *Acta Crystallogr., Sect. B*. 1995, 51:182–187.
- Mauderly J.L., Samet J.M. Is there evidence for synergy among air pollutants in causing health effects? *Environ Health Perspect*. 2009, 117(1):1–6.
- Menzel R., Benjamin P. *Invertebrate Learning and Memory*. 2013. Academic Press. 600 c.
- Mills N.L., Donaldson K., Hadoke P.W., Boon N.A., MacNee W., Cassee F.R. Adverse cardiovascular effects of air pollution. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009, 6:36–44.
- Monosson E. Chemical mixtures: considering the evolution of toxicology and chemical assessment. *Environ. Health. Perspect*. 2005, 113(4):383–390.
- Moulton P.V., Yang W. Air Pollution, Oxidative Stress, and Alzheimer's Disease. *J of Environmental and Public Health*. 2012. doi:10.1155/2012/472751.
- Nation J.R., Frye G.D., Von Stultz J., Bratton G.R. Effects of combined lead and cadmium exposure: changes in schedule-controlled responding and in dopamine, serotonin, and their metabolites. *Behav. Neurosci*. 1989, 103(5):1108–1114.
- Nation J.R., Grover C.A., Bratton G.R., Salinas J.A. Behavioral antagonism between lead and cadmium. *Neurotoxicol Teratol*. 1990, 12(2):99–104.
- Nowell H., Price S.L. Validation of a search technique for crystal structure prediction of flexible molecules by ap-

plication to piracetam. *Acta Crystallogr B*. 2005, 61(Pt. 5):558–68.

Rai A., Maurya S.K., Khare P., Srivastava A., Bandyopadhyay S. Characterization of developmental neurotoxicity of As, Cd, and Pb mixture: synergistic action of metal mixture in glial and neuronal functions. *Toxicol Sci*. 2010, 118(2):586–601.

Reiter R.J., Acuña-Castroviejo D., Tan D.X., Burkhardt S. Free radical-mediated molecular damage. Mechanisms for the protective actions of melatonin in the central nervous system. *Ann N Y Acad Sci*. 2001, 939:200–15.

Rodriguez V.M., Dufour L., Carrizales L., Diaz-Barriga F., Jimenez-Capdeville M.E. Effects of oral exposure to mining waste on *in vivo* dopamine release from rat striatum. *Environ Health Perspect*. 1998, 106:487–491.

Seed J., Brown R.P., Olin S.S., Foran J.A. Chemical mixtures: current risk assessment methodologies and future directions. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1995, 22(1):76–94.

Sheffield P.E., Landrigan P.J. Global climate change and children's health: threats and strategies for prevention. *Environ Health Perspect*. 2011, 119(3):291–8.

Simmons J.E. Chemical mixtures: challenge for toxicology and risk assessment. *Toxicology*. 1995, 105(2-3):111–9.

Skaper S.D., Floreani M., Ceccon M., Facci L., Giusti P. Excitotoxicity, oxidative stress, and the neuroprotective potential of melatonin. *Ann N Y Acad Sci*. 1999, 890:107–18.

Wang L., Zhou X., Yang D., Wang Z. Effects of lead and/or cadmium on the distribution patterns of some essential trace elements in immature female rats. *Hum Exp Toxicol*. 2011, 30(12):1914–23.

Winneke G. Developmental aspects of environmental neurotoxicology: lessons from lead and polychlorinated biphenyls. *J Neurol Sci*. 2011, 308(1–2):9–15.

Zhang Y.M., Liu X.Z., Lu H., Mei L., Liu Z.P. Lipid peroxidation and ultrastructural modifications in brain after perinatal exposure to lead and/or cadmium in rat pups. *Biomed. Environ. Sci*. 2009, 22:423–429.

HEAVY METALS: THE COMBINED IMPACT WITH OTHER CHEMICAL AGENTS ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

A.N. Inozemtsev¹, O.V. Karpukhina^{1,2}, S.B. Bokieva³, K.Z. Gumargalieva²

¹ Moscow State University, Faculty of Biology, Leninskie Gory 1–12, Moscow, 119991, Russia

² N.N. Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Kosygin str. 4, Moscow, 117334, Russia

³ K.L. Khetagurov North-Ossetian State University, Watutin str. 44–46, Vladikavkaz, 362025, Republic Nord-Osetian-Alania, Russia

ABSTRACT: This review analyzes the works on the combinatorial impact of heavy metals with other heavy metals and drugs on the CNS, published from the end of the last century. It allows us to conclude that information about the harmful effects of heavy metals has come from studies focused on exposure to single metals. Most of the publications aimed to analyze combinatorial effects on the human CNS are focused on chemical agents present in water, air, cigarette smoke, etc, where in addition to heavy metals, there are other particles. This makes it impossible to analyze results of joint influence of the heavy metals and compare it with the effects of each of them individually. There are few works on animals that could solve this problem. However, they found that different heavy metals together cause greater adverse impacts than each of them alone. Few works on the joint effects of heavy metals and drugs established that combinations of metals with piracetam and hidazepam can cause a greater neurotoxic effect than each metal alone, which makes it dangerous to use such preparations in the regions with a high environmental content of heavy metals. Ascorbic acid and immune preparation of thymus peptides taktivin counteract neurotoxic effects of heavy metals due to their impact on the antioxidant and immune systems, respectively. The conclusion is done about the relevance of the search for medicines to counteract the neurotoxic effects of heavy metals, especially in view of the increasing adverse impact caused by their mixtures.

KEYWORDS: heavy metals, central nervous system, toxicity, oxidative stress, nootropic drugs, ascorbic acid.