



**Государственный научно-исследовательский испытательный  
институт военной медицины**

Научно-исследовательский испытательный центр  
прикладных исследований и полигонных испытаний



**Проблемные вопросы трансляции данных  
в экспериментальной нейротоксикологии**

**Ильинский Н.С., Тюнин М.А., Ижорская Е.Ю.**

**Докладчик: Ильинский Никита Сергеевич**

Санкт-Петербург, 2023 г

## Определения

Нейротоксичность — это свойство химических веществ, действуя на организм немеханическим путем, вызывать нарушение структуры и/или функций нервной системы

*С.А. Куценко, 2004*



Нейротоксичность (нейротоксическое действие) — это свойство химических веществ нарушать нервное звено регуляции гомеостаза

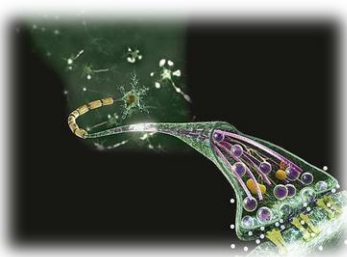
*Г.А. Софронов, 2016*

Нейротоксичность — неблагоприятное изменение структуры или функции центральной и/или периферической нервной системы после воздействия химического, физического или биологического агента

*Guidelines for Neurotoxicity Risk Assessment (US EPA), 1992*

**Нейротоксиканты** — это вещества, для которых порог чувствительности компонентов нервной системы к их функциональному или структурному воздействию существенно ниже, чем других органов и систем

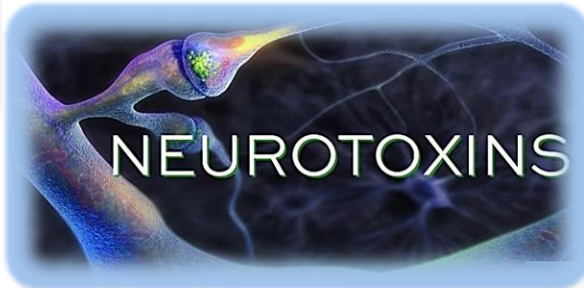
# Актуальность



Скрининговая оценка нейротоксичных нежелательных эффектов новых фармакологически активных веществ

Высокая восприимчивость периферической нервной системы (ПНС) к разного рода ксенобиотикам

Широкая распространенность нейротоксичных побочных эффектов лекарственных средств



Повышение внешней валидности экспериментальных моделей заболеваний ПНС и ЦНС

Поиск средств антидотной и патогенетической терапии для нужд клинической токсикологии

Исходные данные для нормирования уровней воздействия и построения прогнозов.  
Экстраполяция доз

Необходимость моделирования заболеваний ПНС и ЦНС в рамках доклинических исследований и разработки новых подходов к терапии

# Междисциплинарность нейротоксикологии

Терапевтический потенциал

Фармакология

Нейро-  
токсикология

Неврология,  
психиатрия

Диагностика и  
лечение нозологий

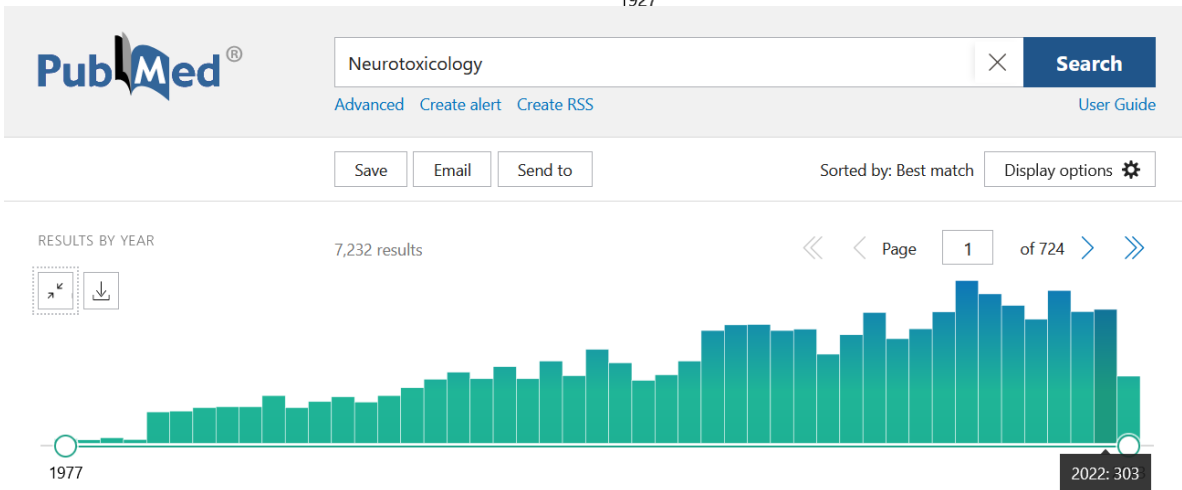
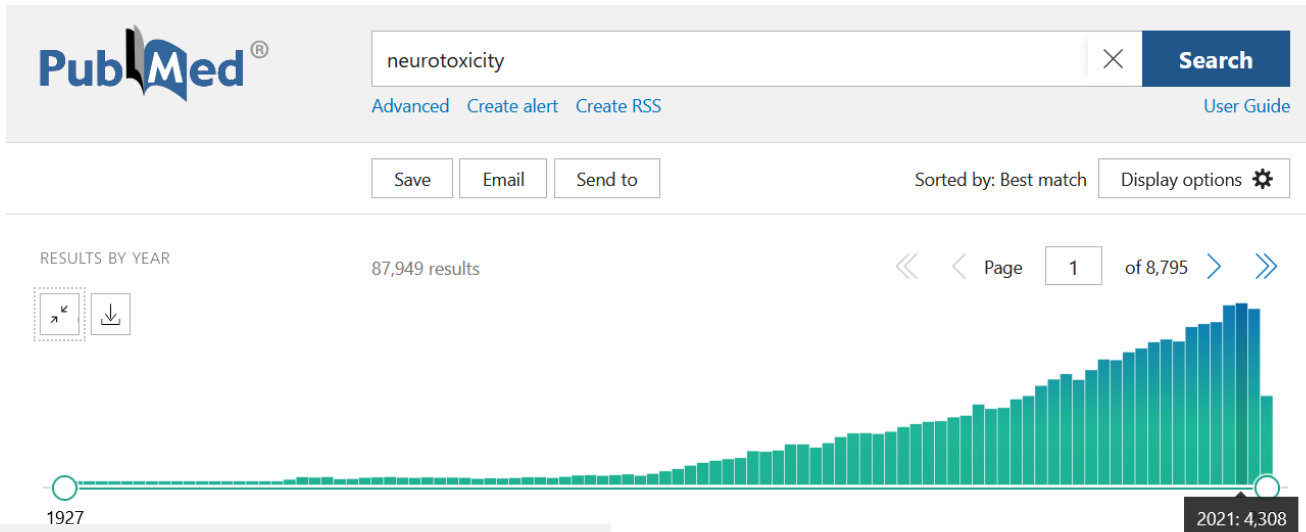
Токсикология

Токсикодинамика и -кинетика

Гигиена,  
экология

Требования к условиям  
обитания и труда

# Неуклонный рост уровня знаний



# Основные проблемные вопросы трансляции данных в нейротоксикологии

Возрастные особенности уязвимости нервной системы

Недостаточный объем и различия в исполнении методов исследований

Суррогатные критерии экспериментальных данных

Полиморбидность и полипрагмазия

**Перенос и приравнивание данных**

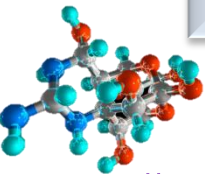
Недостаточная интерпретация экспериментальных данных

Видовые особенности метаболизма и биотрансформации

Отсутствие универсальной классификации нейротоксикантов

Различная трактовка терминов в клинике и эксперименте

# Варианты классификаций нейротоксикантов



## Критерии упорядочивания нейротоксикантов



### НЕЙРОХИМИЧЕСКИЙ

учитывает на какую  
нейромедиаторную  
систему действует  
вещество

### МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ

определяет какие структуры  
нервной системы наиболее  
подвержены поражению

### ГИСТОХИМИЧЕСКИЙ

основан на установлении  
наиболее уязвимых  
участков нейрона

### СИНДРОМАЛЬНЫЙ

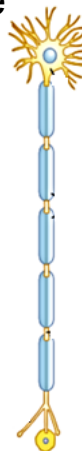
преимущественные  
особенности  
клинической картины  
отравлений

### ТОКСИКОДИНАМИЧЕСКИЙ

основные механизмы действия и  
способность прямо или опосредованно  
нарушать функции нейронов

### ПРОИСХОЖДЕНИЕ

синтетические,  
природные  
(бактериальные,  
животные,  
растительные токсины)



# Пример краткой характеристики нейротоксиканта

| Критерий                                    | Примеры                                       |  |
|---|---|--|
|   | фентион<br>(инсектицид)                       | марганец (продукт сварочных работ, компонент наркотиков) |
| 1. Преимущественный характер поражения      | функциональный                                | структурный  |
| 2. Скорость манифестации ведущих синдромов  | быстрого действия<br>(минуты-часы)            | медленного действия<br>(недели-месяцы)                   |
| 3. Ведущий синдром                          | антихолинэргический,<br>нервно-паралитический | экстрапирамидный   |
| 4. Основной механизм токсического действия  | ингибитор<br>ацетилхолинэстеразы              | некроз дофаминергических<br>нейронов                     |
| 5. Локализация первично пораженных структур | холинэргические<br>синапсы ПНС                | базальные ганглии головного<br>мозга                     |

**Доза ???**



# Неоднозначность градации токсических доз

ГОСТ 12.1.007-76

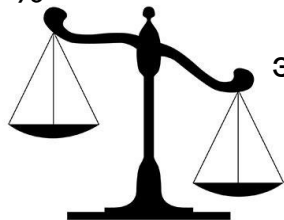
| Показатели                                    | Класс опасности     |                |                  |              |
|---|---------------------|----------------|------------------|--------------|
|   | Чрезвычайно опасные | Высоко опасные | Умеренно опасные | Мало опасные |
| ПДК в воздухе рабочей зоны, мг/м <sup>3</sup> | менее 0,1           | 0,1 - 1,0      | 1,1 - 10,0       | более 10,0   |
| ЛД <sub>50</sub> в желудок, мг/кг             | менее 15            | 15 - 150       | 151 - 5 000      | более 5000   |
| ЛД <sub>50</sub> при нанесении на кожу, мг/кг | менее 100           | 100 - 500      | 501 - 2500       | более 2500   |
| СЛ <sub>50</sub> в воздухе, мг/м <sup>3</sup> | менее 500           | 500 - 5000     | 5001 - 50000     | более 50000  |

ЛД<sub>50</sub>  
ЭД<sub>99</sub>  
МЛД  
NOAEL  
ПДК  
???

Вид (линия) животных  
Возраст и пол животных  
Путь введения  
Объем введения  
Кратность введения  
Растворитель и т.д.

Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. *Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии.* – М.: Медицина, 1977.

200 тыс. отравлений  
органофосфатами,  
смертность 10-20 %



Десятки млн.  
наркозависимых,  
сотни тысяч  
случаев  
экстрапирамидных  
расстройств

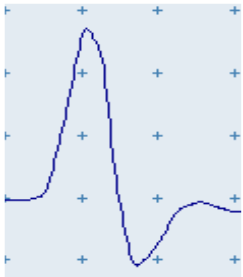
| Класс токсичности | Степень токсичности    | Средняя смертельная доза (мг/кг) при введении: |                   |
|-------------------|------------------------|--|-------------------|
|                   |                        | под кожу                                       | в брюшную полость |
| 1                 | Чрезвычайно токсично   | <= 0,3   | <= 0,2            |
| 2                 | Высоко токсично        | 0,4 - 15                                       | 0,3 - 10,0        |
| 3                 | Умеренно токсично      | 16 - 150                                       | 11 - 100          |
| 4                 | Мало токсично          | 151 - 1500                                     | 101 - 1000        |
| 5                 | Практически нетоксично | 1501 - 4500                                    | 1001 - 3000       |
| 6                 | Относительно безвредно | > 4500   | > 3000            |



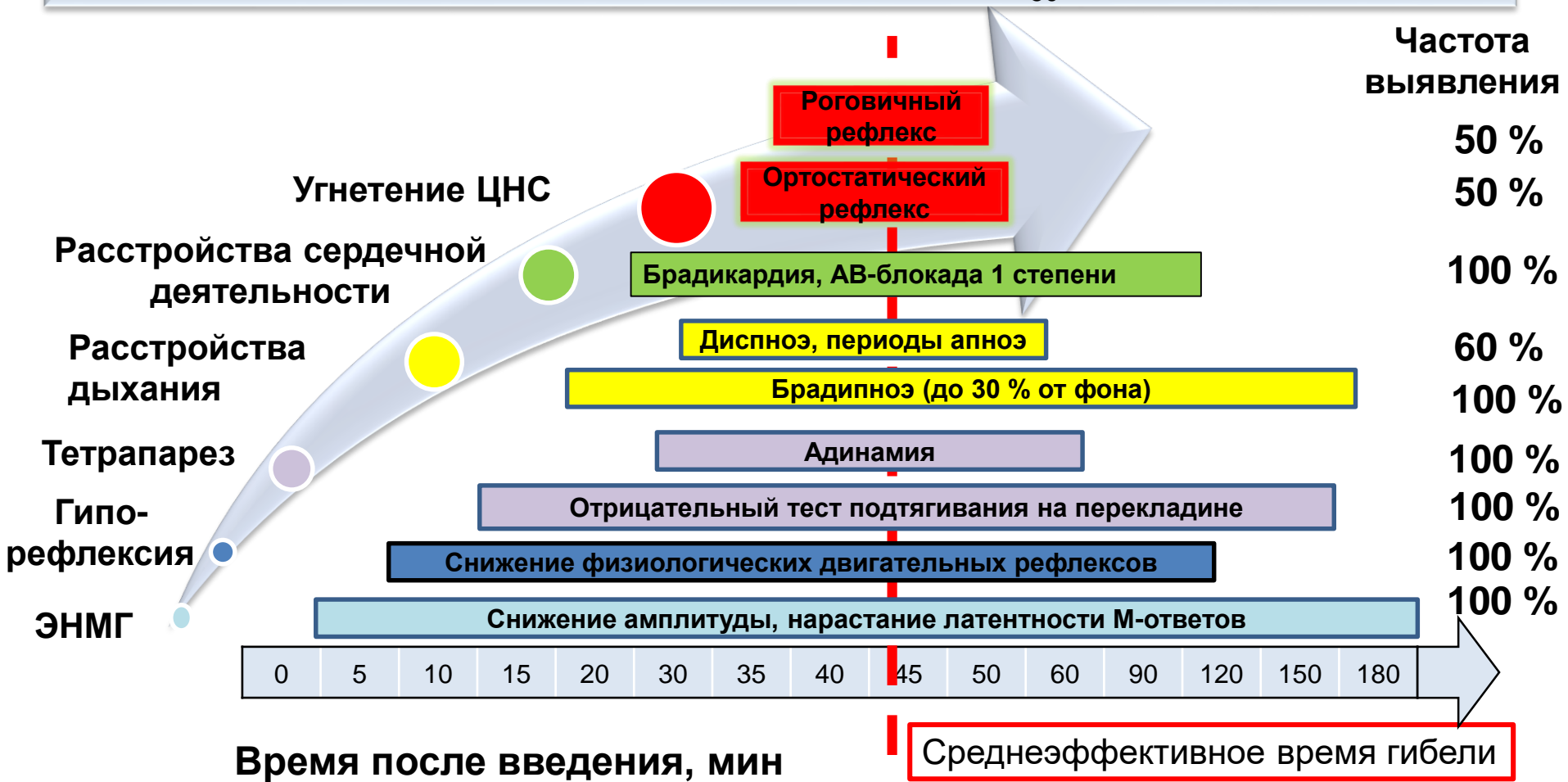
### 1. Батарея клинико-функциональных тестов для динамической **оценки функций нервной системы**:

- чувствительность (тест сжатия хвоста, аудио-моторный рефлекс),
- движения (шкала отведения пальцев, хватательный рефлекс, подвижность по J. De Bleecker, горизонтальная перекладина, «Ротарод»),
- сознание (признаки комы: отсутствие стволовых физиологических рефлексов (роговичного, ортостатического) и реакции на боль, адинамия, диспноэ),
- вегетативная система (зрачковые реакции, вариабельность сердечного ритма, слезотечение, саливация)

### 2. Электронейромиография: одиночная и ритмическая стимуляция, проба с тетанизацией, игольчатая электромиография



Внешние проявления интоксикации у крыс после п/к введения блокатора натриевых каналов тетродотоксина в дозе ЛД<sub>50</sub> (9,3 мкг/кг), n=20



## Основная литература

1. Александров И. В. и др. Экспериментальные исследования на животных в эпоху трансляционной медицины. Какими им быть? // Трансляционная медицина. – 2017. – Т. 4, №. 2. – С. 52-70.
2. Бонь Е. И., Максимович Н. Е. Методы оценки неврологических нарушений в эксперименте // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 22-28.
3. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. – М.: Высшая школа, 1991. – 399 с.
4. Бурцакая Е. Н., Витер В. Ф., Тимофиевская Л. А. Методические рекомендации по использованию поведенческих реакций животных в токсикологических исследованиях для целей гигиенического нормирования // К.: б.и, 1980. – 47 с.
5. Головки А.И., Ивницкий Ю.Ю., Иванов М.Б., Рейнюк В.Л. Универсальность феномена «нейротоксичность» / Токсикологический вестник. – 2021. – Т. 29, №5. – С.4-16.
6. Еремина Н. В. и др. Доклинические исследования нейротоксических свойств новых лекарственных препаратов in vivo // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2020. – Т. 10, №. 3. – С. 164-176.
7. Ильинский Н. С., Тюнин М. А., Матросова М. О. Методические подходы к оценке паралитического синдрома токсического генеза в экспериментах на грызунах // Лабораторные животные для научных исследований. – 2021, № 3. – С. 71-75.
8. Макарова М.Н., Макаров В.Г., Шекунова Е.В. Методические подходы к оценке нейротоксичности фармакологических веществ // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2017. – Т. 7, №2. – С. 111–116.
9. Моделирование интоксикаций депримирующими агентами и оценка выраженности депримирующего эффекта. Методические рекомендации МР ФМБА России. – М.: 2013. – 31 с.

## Выводы

1. Внимательная дифференциальная оценка неврологического статуса экспериментальных животных по аналогии с клиническим осмотром позволит повысить эффективность скрининга нежелательных нейротоксичных явлений фармакологически активных веществ или внешнюю валидность моделей заболеваний ПНС.
2. Сопоставимость результатов исследований у животных и людей может быть улучшена за счет рассмотрения функциональных областей, а не отдельных тестовых показателей.
3. Конечные точки экспериментов по изучению нейротоксичности должны быть релевантны клинко-нозологическим формам, чтобы обеспечить адекватную экстраполяцию токсических доз, но не обязательно ЛД<sub>50</sub>.
4. В настоящее время наиболее богатый методический аппарат экспериментальной оценки неврологических расстройств реализован для грызунов и включает множество клинко-функциональных тестов, а также электрофизиологические исследования.
5. Признаки токсических поражений ПНС могут быть выявлены с помощью ЭНМГ раньше, чем с помощью клинко-функциональных тестов. ЭНМГ дает возможность объективно оценить состояние нервно-мышечной системы, что в совокупности с данными физикального обследования позволяет верифицировать нозологическую специфичность поражения и предположить групповую принадлежность токсического фактора.



Благодарю за внимание!