
ОБЗОРНЫЕ
И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

**ОРГАНОФОСФАТ-ИНДУЦИРОВАННАЯ ПАТОЛОГИЯ:
МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ
И ОСОБЕННОСТИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

© 2023 г. Н. В. Гончаров^{1, 2, *}, Д. А. Белинская², П. В. Авдони³

¹НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России,
г.п. Кузьмоловский, Ленинградская обл., Россия

²Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия

³Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва, Россия

*E-mail: ngoncharov@gmail.com

Поступила в редакцию 04.09.2023 г.

После доработки 25.09.2023 г.

Принята к публикации 25.09.2023 г.

Органофосфаты (ОФ) – одни из наиболее распространенных ксенобиотиков нейротоксического действия. При остром отравлении ОФ в результате подавления активности синаптической ацетилхолинэстеразы (АХЭ) развивается холинергический синдром, который может трансформироваться в эпилептический статус. В течение нескольких суток после острого отравления может развиваться так называемый промежуточный синдром, который связан с продолжительным ингибированием АХЭ, десенситизацией никотиновых рецепторов, функциональной деградацией синапсов и мышечных волокон. Через 10–20 дней после однократного острого или неоднократного подострого отравления может развиваться ОФ-индуцированная отставленная полинейропатия (ОФИП) – нейродегенеративное заболевание, признаками которого являются атаксия, потеря функции дистальных отделов сенсорных и моторных аксонов периферических нервов. Возникновение нервно-психического расстройства, вызванное хроническим воздействием относительно малотоксичных фосфорорганических соединений (ХФР), обычно не связано с острым отравлением, среди симптомов – когнитивные расстройства, хроническая усталость и экстрапирамидные симптомы. Перечень возможных заболеваний или патологических состояний (синдромов), развивающихся в результате острого, подострого или хронического воздействия ОФ на организм человека, в последние годы расширился за счет ряда известных нейродегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера, Паркинсона, рассеянный склероз и др.). Старение организма в целом и старение мозга в частности рассмотрены в обзоре с точки зрения последствий отравления ОФ, которые могут служить неспецифическим триггером старения и связанных с ним нейродегенеративных заболеваний. Синдром Персидского залива не является следствием интоксикации ОФ, но также представляет интерес и рассмотрен в контексте именно ОФ-индуцированной патологии, поскольку его этиология и патогенез связаны с воздействием на организм ингибиторов холинэстераз. Кроме того, в обзоре представлены данные, свидетельствующие о важной роли эндотелия сосудов в развитии ОФ-индуцированной патологии; первые предположения были высказаны клиницистами в конце 1980-х, а первые экспериментальные данные были получены в начале 2000-х годов. Изложены принципы терапии острых отравлений с учетом экспериментальных данных последних лет. Представлены некоторые методы исследования ОФ в экспериментах *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo* с лабораторными животными, в том числе с применением ингибиторов карбоксил-

эстераз; важнейшей частью исследований *in vivo* был и остается поиск новых биомаркеров для оценки эффективности средств адьювантной и регенеративной терапии.

Ключевые слова: органофосфаты, холинэстераза, холинергический синдром, эпилептический статус, нейродегенеративные заболевания, старение, эндотелий

DOI: 10.31857/S0869813923100059, **EDN:** TCRKYL

ВВЕДЕНИЕ

Органофосфаты (ОФ, общее название для фосфорорганических соединений и фосфорорганических отравляющих веществ, ФОС и ФОВ соответственно) принадлежат к числу наиболее распространенных и опасных ксенобиотиков, обладающих нейротоксическим эффектом [1]. Случайные отравления загрязнителями окружающей среды, а также преднамеренные отравления, связанные с попытками суицида, ежегодно поражают миллионы людей во всем мире. ОФ весьма эффективны в борьбе с насекомыми-вредителями, однако, по некоторым оценкам, лишь 0.1% ОФ достигают целевого эффекта [2].

В настоящее время идентифицируют четыре состояния, обусловленные нейротоксическим действием органофосфатов: холинергический синдром (криз), промежуточный синдром, ОФ-индуцированная отставленная полинейропатия (ОФИП) и нервно-психическое расстройство, вызванное хроническим воздействием ФОС (ХФР) [3]. Однако существуют основания дополнить этот перечень как минимум синдромом войны в Заливе (Gulf War Illness, GWI), интерес к которому у зарубежных исследователей не только не угасает, но даже нарастает в последние годы: если за первые 10 лет исследований в базе PubMed зарегистрировано около 140 публикаций по теме GWI, то за один только 2022 г. их было около 60. Более того, появляется все больше сведений о возможности развития общеизвестных нейродегенеративных заболеваний в качестве варианта ОФ-индуцированной пато-

Список сокращений: 2-РАМ – пралидоксим; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АФК – активные формы кислорода; АХЭ – ацетилхолинэстераза; БА – болезнь Альцгеймера; БАС – боковой амиотрофический склероз; БДН – болезнь двигательных нейронов; БП – болезнь Паркинсона; БХЭ – бутирилхолинэстераза; ВВ – внеклеточные везикулы; ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; ДАФ – диалкилфосфат ДЕК – дексметомидин; ДнБФ – ди-*n*-бутилфосфат; ДФП – дифенилфосфат; КЭ – карбоксилэстераза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ЛФХ – лизофосфатидилхолин; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ОП – ограничение питания; ОФ – органофосфаты; ОФИП – ОФ-индуцированная отставленная полинейропатия; ОФЭС – ОФ-индуцируемый эпистатус; ПАС – периферический анионный сайт ХЭ; РАС – расстройства аутистического спектра; РС – рассеянный склероз; СГБ – синдром Гийена–Барре; СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности; СРП – спонтанные рецидивирующие припадки; ФОВ – фосфорорганические отравляющие вещества; ФОС – фосфорорганические соединения; ХФР – нервно-психическое расстройство, вызванное хроническим воздействием ФОС; ХЭ – холинэстеразы; ЭЗЧ – декофеинизированный экстракт зеленого чая; ЭК – эндотелиальные клетки; эпистатус – эпилептический статус; АРN – аминокептидаза N; АСТ – аспаргатаминотрансфераза; ВВЕР – бис(2-бутоксиэтил)фосфат; ВДСРР – бис(1,3-дихлор-2-пропил)фосфат; ВДНФ – мозговой нейротрофический фактор; СВ [7] – кукурбит [7]урилы; СВDP – 2-(*o*-крезил)-4Н-1,3,2-бензодиоксафосфорин-2-оксид; ChIP – иммунопреципитация хроматина; СІСР – кальций-индуцированное высвобождение Ca²⁺; СОХ1 – циклооксигеназа-1; СОХ2 – циклооксигеназа-2; СРF – хлорпирифос; DFP – диизопропилфторфосфат; DІСR – индуцируемое деполаризацией высвобождение Ca²⁺; ЕААТ – транспортеры возбуждающих аминокислот (Excitatory Amino Acid Transporters); EDRF – эндотелий-зависимый фактор релаксации; EP2 – рецептор простагландина E2; FDA – управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США; GW – Персидский залив; GWI – синдромом войны в Заливе; Н&Е окрашивание – окрашивание гематоксилином и эозином; HDAC – деацетилаза гистонов; HDAC1 – гистондеацетилаза 1; LPS – липополисахариды; MFS – прорастание моховидных (мшистых) волокон; MNBP – моно-*n*-бутилфталат; nAChR – никотиновые рецепторы; NTE – нейропатическая эстераза; PB – пиридостигмин; PER – перметрин; PGC-1 α – коактиватор 1-альфа гамма-рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами; PGE2 – простагландин E2; PLB – фосфолипаза B; PON1 – параоксоназа 1; PON2 – параоксоназа 2; POX – параоксон; PPAR – рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами; PYR – пиретроиды; QMP – хинонметиды; RyR – рианодиневый рецептор; α СM – альфа-циперметрин; λ СН – лямбда-цигалотрин.

логии. Многочисленные исследования показали, что воздействие ОФ как на людей, так и на животных может привести к абберрациям в эмбриональном развитии, дефектам нейрокогнитивных функций в раннем возрасте и существенному вкладу в развитие нейродегенеративных заболеваний у взрослых [2, 4–7].

Три из вышеперечисленных состояний ОФ-индуцированной патологии, так или иначе, зависят от тяжести острого отравления и степени проявления холинергического синдрома, поэтому во многих странах мира фармакологи уделяют особое внимание поиску эффективной терапии острых отравлений. Базовый антидотный комплекс предназначен, прежде всего, для выживания организма в догоспитальный период, но не предназначен для предотвращения развития оставленных эффектов острого отравления. Поиск препаратов, способных предотвратить повреждение мозга на поздних сроках после отравления ОФ — одна из наиболее важных и сложных проблем современной токсикологии. Этот поиск, однако, невозможен или малопродуктивен без понимания молекулярно-генетических и особенно молекулярно-клеточных механизмов развития патологии, т.к. последние являются своеобразным “знаменателем” фенотипа заболевания и во многом определяют общую направленность патогенеза.

ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Это наиболее известное и хорошо изученное состояние, которое регистрируется ежегодно по всему миру, но в первую очередь в слаборазвитых и развивающихся странах, где не очень строго следят за соблюдением правил безопасности при работе с фосфорорганическими пестицидами, и где довольно высокий уровень попыток суицида с применением ФОС. Смертность при острых отравлениях составляет не менее 15% [8, 9].

Клинические симптомы и диагностические критерии холинергического синдрома описаны во многих статьях и учебниках по токсикологии [3, 10]. Они связаны, прежде всего, с подавлением активности синаптической ацетилхолинэстеразы (АХЭ), последующим накоплением ацетилхолина и, как следствие, гиперактивацией никотиновых и мускариновых рецепторов. Основные симптомы — это миоз, потоотделение, ринорея, слезотечение и слюноотделение, спазмы кишечника, нарушения дыхания (кашель, одышка, хрипы), подергивания лицевых мышц и языка, тремор кистей и пальцев рук, фасцикуляции скелетных мышц, брадикардия, бледность и цианоз, тошнота, рвота, диарея, непроизвольное мочеиспускание и дефекация. Эти симптомы сопровождаются признаками поражения ЦНС, такими как головокружение и головная боль, спутанность сознания, дрожь, атаксия, усталость и парестезия. При более тяжелом отравлении возникают судороги, конвульсии, кома и дыхательная недостаточность. Если пациент выживает в течение первых суток после острого отравления, происходят изменения личности, перепады настроения, агрессивные действия и психотические эпизоды, включая шизоидные реакции, генерация параноидальных идей, обострения ранее существовавших проблем психологического характера. Резко нарушается качество сна из-за ночных кошмаров и галлюцинаций, ухудшается память и внимание. Смерть обычно наступает вследствие дыхательной недостаточности, возникающей в результате сочетания центральных и периферических эффектов, паралича дыхательных мышц и угнетения дыхательного центра [3, 10].

Одним из клинических проявлений и ближайших последствий острого отравления ОФ является эпилептический статус (*status epilepticus*, эпистатус). Это состояние, при котором эпилептические припадки следуют один за другим (обычно более 30 мин), и в промежутках между припадками больной не приходит в сознание. Радикальным отличием эпистатуса от единичного эпилептического припадка яв-

ляется неспособность организма к его купированию. Но почему холинергический криз стали чуть ли не отождествлять с эпистатусом? Дело в том, что при остром отравлении ОФ первичные судороги становятся нехолинергическими по своей природе, что может привести к периодическому возобновлению судорожной активности, по своим клиническим признакам напоминающей эпилептические припадки [11]. Ранняя фаза судорожной активности (холинергическая фаза токсикогенной стадии отравления, до 5 мин после начала приступа) сначала обретает смешанную холинергическую и нехолинергическую модуляцию (5–40 мин), а затем трансформируется в нехолинергическую фазу токсикогенной стадии отравления [12]. Нейропатология, вызванная судорогами, обусловлена прежде всего глутаматергической эксайтотоксичностью вследствие дисбаланса возбуждающих и тормозных механизмов ЦНС. Неконтролируемый эпистатус существенно повышает риск повреждения головного мозга даже при своевременном оказании медицинской помощи и без серьезных сопутствующих заболеваний [13, 14]. Прогноз становится более серьезным в случае массивной химической атаки, при сопутствующих травмах, заболеваниях и в отсутствие медицинской помощи [15, 16].

Общепринятой моделью эпистатуса *in vitro* является воздействие среды с низким содержанием магния на смешанную культуру нейронов и глиальных клеток гиппокампа. С использованием этой модели было показано, что поглощение Ca^{2+} эндоплазматическим ретикуломом было значительно ингибировано в гомогенатах из культур, демонстрирующих электрофизиологические фенотипы судорог. Поглощение ионов Ca^{2+} обеспечивают в основном нейроны, но глиальное поглощение Ca^{2+} также было значительно ингибировано. При этом жизнеспособность нейронов, подвергшихся воздействию низкого содержания магния, не снижалась по сравнению с контрольными нейронами [17]. Выживаемость при ОФ-индуцируемом эпистатусе (ОФЭС) сопряжена с вероятной дисфункцией настроения и памяти, наряду со спонтанными рецидивирующими припадками (СРП) спустя длительное время после отравления. В эксперименте на крысах моделирование ОФЭС осуществляют с помощью различных ОФ, например, с применением параоксона (РОХ, 2 мг/кг, п/к), диизопропилфторфосфата (DFP, 4 мг/кг, п/к) или зарина (2 мг/кг, в/м), с последующим введением атропина и пралидоксима (2-РАМ) [18]. Через 1 ч после начала ОФЭС вводят мидазолам для стабилизации состояния. Примерно через 6 месяцев после ОФЭС оценивают СРП с помощью видео- и ЭЭГ-мониторинга, проводят гистопатологическое исследование с использованием гематоксилина и эозина (Н&Е), а окрашивание сульфидом серебра (метод Тимма) используют для оценки прорастания моховидных (мшистых) волокон (Mossy Fiber Sprouting, MFS). Хронические СРП развиваются у более чем 60% крыс, переживших ОФЭС. Окрашивание Н&Е выявило значительную потерю нейронов гиппокампа, тогда как окрашивание по Тимму позволило идентифицировать обширные области MFS в зубчатой извилине. Следовательно, ОФЭС обуславливает развитие хронической эпилепсии. Подобного рода модели на животных создают уникальную возможность для исследования механизмов развития хронических заболеваний в результате отравления ОФ, для проведения скрининга средств терапии с целью предотвращения развития последствий острого отравления [18].

Антидотная терапия при отравлении ОФ направлена на блокаду ацетилхолиновых рецепторов с помощью атропина, на реактивацию АХЭ с помощью оксимов (карбоксим, пралидоксим, HI-6, дипироксим, токсогонин, обидоксим и ряд других), а также на ослабление судорог с помощью агонистов бензодиазепиновых рецепторов (диазепам, мидазолам и др.) [19–22]. В больших дозах атропин обладает не только периферическим, но и центральным М-холинолитическим действием, а также существенно снижает высвобождение дофамина в ответ на введение ОФ [23].

Принцип реактивации заключается в разрушении химической связи между ОФ и АХЭ, в результате чего восстанавливается структура АХЭ и ее функция. Кроме того, реактиваторы АХЭ обладают Н-холинолитическими свойствами, что обосновывает их применение в сочетании с атропином [24].

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ СИНДРОМ

Промежуточный синдром возникает с частотой от 7.7 до 84% в течение 1–4 сут после острого отравления ОФ [25], когда клинические признаки (симптомы) холинергического синдрома (миоз, фасцикуляции и т.д.) уже не проявляются. Это состояние является следствием поражения нервно-мышечных синапсов дыхательных мышц (диафрагма, межреберные мышцы), сгибателей шеи, отводящих мышц плеча и сгибателей бедер, однако его этиология и факторы риска все еще малоизвестны. Дыхательная недостаточность является не только одним из клинических признаков промежуточного синдрома, но и основным фактором вероятного тана-тогенеза. На молекулярном и ультраструктурном уровне развитие промежуточного синдрома и сопряженной с ним миопатии связывают с продолжительным ингибированием АХЭ, десенситизацией и сниженной экспрессией никотиновых рецепторов, оксидативным стрессом, некрозом мышечных волокон [26]. Поражение синапсов и мышечных волокон обуславливает повышенный уровень в крови креатинкиназы и лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Среди рисков возникновения промежуточного синдрома – задержка метаболизма ОФ, генетические предпосылки, тяжесть отравления, неадекватная терапия атропином и оксимами. Промежуточный синдром чаще возникает после отравления ФОС, имеющими структуру диметилфосфата (фентион, диметоат, монокротофос, дихлофос, метилпаратион), но также развивается после отравления этилпаратионом и метамидофосом (фосфорамидат) [3, 27]. Следует отметить, что практически нет сведений о возникновении промежуточного синдрома после отравления ФОВ [28]. Правильный диагноз промежуточного синдрома и своевременные терапевтические мероприятия позволяют предотвратить развитие дыхательной недостаточности и обеспечить выздоровление организма, свидетельством чего является последовательное восстановление функциональной активности мышц, иннервируемых черепно-мозговыми нервами, затем дыхательных мышц, проксимальных мышц конечностей и, в последнюю очередь, мышц-сгибателей шеи. Поскольку промежуточный синдром является одним из наиболее ранних последствий острого отравления и холинергического синдрома, терапевтические мероприятия профилактического характера во многом совпадают с терапией холинергического синдрома и включают в себя очистку желудочно-кишечного тракта, применение атропина и оксимов, а кроме того – респираторную поддержку продолжительностью от одной до трех недель после отравления при условии непрерывного мониторинга гемодинамики и кислотно-основного состояния [3, 27]. В то же время продолжительность искусственной вентиляции легких при остром отравлении ФОС может стать одним из факторов риска, определяющих заболеваемость и смертность, наряду с возрастом и тяжестью отравления [29]. Причиной тому является повышение уровня газовых микроэмбол и/или гипероксия: эти факторы обуславливают активацию эндотелиальных гидролаз и, как следствие, уменьшение толщины эндотелиального гликокаликса, что, в свою очередь, приводит к нарушению механотрансдукции, генерации оксида азота эндотелиальными клетками, повышению уровня активных форм кислорода (АФК) и проницаемости эндотелиального монослоя [30]. В организме человека в норме эндотелиальный слой гликокаликса удерживает до 1 литра плазмы крови (20%), мажорным белком которой является альбумин; эта пристеночная фракция плазмы имеет повышенное коллоидно-осмотическое (онкотическое) давление, составляющее порядка 60% всего

онкотического давления плазмы крови [31]. Уменьшение гликокаликса приводит к уменьшению онкотического давления и гиповолемии, так что соответствующая компенсация могла бы стать одним из терапевтических факторов при остром отравлении ФОС с целью снижения риска смертельного исхода и предупреждения оставленной патологии. И действительно, описаны случаи успешного применения свежзамороженной плазмы при лечении промежуточного синдрома [32].

ОФ-ИНДУЦИРОВАННАЯ ОТСТАВЛЕННАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ (ОФИП)

Полинейропатии развиваются в результате диффузного поражения периферических нервов – их аксонов (аксональные полинейропатии), миелиновой оболочки (демиелинизирующие полинейропатии) либо тел нейронов (нейропатии). В основе патогенеза полинейропатий аксонального типа лежит генерализованное повреждение осевых цилиндров периферических нервов. Аксональная дегенерация (аксонопатия) – результат нарушения метаболизма нейрона вследствие недостаточной выработки энергии в митохондриях и/или нарушения аксонального транспорта. Миелиновая оболочка при аксонопатиях страдает вторично (вторичная демиелинизация). Миелин может повреждаться в результате ишемии нервов (поражение *vasa nervorum*), отложения токсичных для нерва веществ или иммунных комплексов в эндоневрии [33, 34]. ОФИП обычно проявляется через 10–20 дней после однократного острого отравления с выраженным холинергическим синдромом, после успешного проведения терапевтических мероприятий. Однако десятки тысяч случаев возникновения ОФИП в 1930 г. в США, в 1959 г. в Марокко, а также в разные годы в Румынии, Шри Ланке, Китае и бывшей Югославии связаны с неоднократным отравлением триортокрезилфосфатом в составе суррогатного алкоголя или продуктов питания без явных признаков холинергического синдрома [3]. ОФИП относится к нейродегенеративным заболеваниям, характерными признаками которого являются атаксия, потеря функции дистальных отделов сенсорных и моторных аксонов периферических нервов, а также восходящих и нисходящих путей спинного мозга. Диагностическим критерием ОФИП является замедление проводимости нервных волокон [35]. Ранними неврологическими симптомами обычно бывают острые, похожие на судороги боли в икроножных мышцах, покалывания в ногах и руках, сопровождаемые онемением дистальных отделов конечностей. Мышечный тонус конечностей постепенно нарастает, появляется спастичность в нижних конечностях. При депрессии сухожильных рефлексов возникает прогрессирующая слабость в ногах, пациенты теряют равновесие. Обследование выявляет дистальную симметричную, в основном моторную полинейропатию (хотя сенсорная компонента тоже присутствует) со слабостью мышц дистальных отделов нижних конечностей. При тяжелой форме ОФИП наблюдается квадриплегия с отвисанием стоп и запястий [36]. В менее серьезных случаях, при поражении преимущественно дистальных отделов и сохранением морфофункциональной целостности аксонов спинного мозга, наблюдается некоторое восстановление функций, но со временем появляются пирамидные знаки, свидетельствующие о поражении нейронов коры головного мозга. На молекулярном уровне пусковым механизмом, обуславливающим развитие ОФИП, считается ингибирование не менее 70% нейропатической эстеразы (*neuropathy target esterase*, NTE) – интегрального фермента мембран нейронов, позже идентифицированного как фосфолипаза В (PLB, лизофосфолипаза), физиологическим субстратом которого является лизолецитин (лизофосфатидилхолин) [37, 38]. Накопление лизолецитина в мембранах нейронов ведет к нарушению формирования нейритов (аксонов) и целостности уже существующих аксонов, т.к. NTE (PLB) участвует в антероградном транспорте макро-

молекул в дистальные участки аксона [39]. Подавление активности NTE связывают с нарушением баланса ионов кальция и активацией цистеиновых протеаз [40].

Однако для необратимого ингибирования NTE должна иметь место вторичная химическая реакция – деацилирование (т.н. “старение” фермента, aging) [41]. Ингибирование NTE само по себе не ответственно за дегенерацию аксонов, как это было продемонстрировано с ингибиторами иного химического строения (органофосфинаты, сульфонилфториды и карбаматы), которые также ковалентно взаимодействуют с NTE, но без последующего деацилирования [42].

Считается, что ингибирование NTE и ОФИП (OPIDN) способствует развитию нейродегенеративных заболеваний, патогенез которых сопряжен с дегенерацией аксонов: это и болезнь Альцгеймера (БА), и болезнь Паркинсона (БП), и болезни двигательных нейронов (БДН), которые включают боковой амиотрофический склероз (БАС) и прогрессирующий бульбарный паралич [43]. Поскольку эти заболевания у людей в первую очередь связаны со старением, интересно отметить, что в экспериментальных моделях возрастные животные гораздо более восприимчивы к ОФИП (OPIDN) и гораздо хуже восстанавливаются после него по сравнению с молодыми [43]. Терапия ОФИП у людей исключительно симптоматическая, препараты для лечения острого отравления (атропин, оксими, диазепам) неэффективны.

НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО И ДРУГИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ИНТОКСИКАЦИИ ОФ

Возникновение ХФР может быть не связано с острым отравлением ФОС и сопутствующим подавлением активности АХЭ [44]. Диагностические критерии ХФР весьма расплывчаты, так что это состояние вряд ли можно рассматривать как самостоятельную нозологическую единицу. Среди симптомов ХФР – когнитивные расстройства (ослабление памяти, ухудшение концентрации внимания, снижение скорости обработки информации), изменение настроения (беспокойство, депрессия, психотические симптомы, эмоциональный дисбаланс, частые мысли о суициде), хроническая усталость, периферическая нейропатия и экстрапирамидные симптомы (дистония, тремор в покое, брадикинезия, постуральная нестабильность, ригидность мышц лица) [3]. Депрессию и попытки суицида сельскохозяйственных рабочих, регулярно контактирующих с ФОС-пестицидами, связывают с нарушением баланса серотонина в ЦНС [45]. Воспалительные процессы и оксидативный стресс служат дежурным объяснением нейротоксических эффектов малых доз ОФ [46], последствием которых могут быть нейродегенеративные заболевания, такие как БП, БА, рассеянный склероз [47]. Попытки объяснить синдром войны в Персидском заливе хроническим отравлением ФОВ не увенчались особым успехом, в основном из-за отсутствия доказательств отравления пострадавших военнослужащих именно ФОВ, при наличии свидетельств другого рода – назначение военнослужащим с целью профилактики различных заболеваний множества препаратов, взаимодействии между которыми в организме человека не было изучено должным образом [48]. Более того, анализ литературных данных выявил отсутствие в принципе убедительных доказательств возникновения психических/когнитивных расстройств вследствие хронического отравления ОФ, безотносительно истории в Персидском заливе [49]. Это вовсе не означает, что таких заболеваний/расстройств нет и быть не может; такое состояние дел можно объяснить отсутствием общепринятой методологии поиска причинно-следственных связей в данной области медицины.

В связи с этим важно понимать следующее: четыре вышеописанных патологических состояния, возникающих вследствие отравления органофосфатами, являются как бы вершиной айсберга и не отражают всю палитру коморбидности и тем более полиморбидности, если учитывать множество факторов генетического, климати-

ческого, социального характера, связанных с конкретным человеком. Однократное острое, неоднократное подострое и хроническое отравление малыми дозами ОФ с той или иной долей вероятности обуславливают развитие как известных нейродегенеративных и психических заболеваний, так и малоизвестных, нозологическая принадлежность которых до конца не установлена [50]. К известным, помимо ОФИП, относятся деменция, синдром дефицита внимания и гиперактивности, БП, БАС, рассеянный склероз и ряд других [47, 51–53]. Патогенез этих заболеваний сопряжен с воспалительными процессами в ЦНС, периферических нервных волокнах и кровеносных сосудах [34, 46, 54]. Роль АФК в развитии нейродегенеративных заболеваний подчеркивается практически всеми, кто занимался изучением этого вопроса. Дифференцированные нейроны более чувствительны к токсическому действию ФОС и карбаматов вследствие усиленной индукции АФК и образования карбонилированных белков [55]. Исследование некоторых ОФ-индуцированных заболеваний (в частности БАС) позволило акцентировать внимание научной общественности на таких малоизвестных ферментах антиоксидантной защиты как параоксоназа 2 (PON2), роль которой состоит в разложении пероксида водорода в клетках [52]. Особое значение имеет активность PON2 в клетках эндотелия сосудов [56, 57]. Что касается более изученной параоксоназы 1 (PON1), из двух экзонных полиморфизмов (L55M и Q192R) и генетических вариантов в регионе промотора (C-108T) для оценки риска психических расстройств и нейродегенеративных заболеваний вследствие контакта с ОФ имеют значение исключительно экзонные полиморфизмы. Так, максимальная вероятность развития БП существует у носителей гомозиготных генотипов 192QQ и 55MM [58]. В то же время арилэстеразная активность PON1 значительно ниже у больных БА [59]. Помимо PON1, вероятность развития ОФ-индуцированной патологии определяют полиморфизмы таких ферментов как цитохром P450, глутатионтрансфераза и ацетилтрансфераза [60].

Синдром войны в Заливе

GWI – это хроническое многофакторное заболевание, проявляющееся различными симптомами, в числе которых усталость, депрессия, нарушения сна, дефицит памяти и концентрации внимания, мышечно-скелетная боль и желудочно-кишечные расстройства. Этим заболеванием страдает примерно треть ветеранов 1-й войны в Персидском заливе (the Gulf War, GW). Развитие GWI связано с химическим фактором, однако это не ФОВ (хотя такие предположения и основания для них были, см., например, дискуссии по этому вопросу в National Institutes of Health [61]), а результат совместного воздействия бромида пиридопиримидина (PB) и перметрина (PER), которые регулярно принимали участники боевых действий из состава коалиции в качестве профилактической меры против реального отравления ФОВ и чесотки/педикулеза соответственно [62]. Предложено несколько молекулярных механизмов, участвующих в патогенезе GWI: хроническое воспаление, митохондриальная дисфункция, оксидативный стресс, дисбаланс липидов, кальция, микробиоты кишечника, эпигенетические модификации [63]. С целью изучения патогенеза и разработки средств терапии разрабатывают экспериментальные симптоматические модели на грызунах. При одновременном введении мышам в течение десяти дней PER и PB вызывают симптомы, подобные тем, которые наблюдаются у ветеранов GWI [62]. Т.е. органофосфаты как будто “непричастны” к этиологии и патогенезу GWI. Однако эксперименты с применением ОФ позволили установить, что это не так, и, вероятно, любой ингибитор АХЭ при соответствующем режиме применения/воздействия может стать причинным фактором синдрома типа GWI.

В одной из экспериментальных моделей самцов крыс Sprague-Dawley подвергали воздействию DFP (0.5 мг/кг, подкожно в течение 5 дней). Через 6 мес. после воздействия крыс исследовали в поведенческих тестах, а нагруженные Fura-2AM изолированные нейроны гиппокампа использовали для оценки $[Ca^{2+}]_i$. У крыс, подвергшихся воздействию относительно низких доз DFP, наблюдали симптомы хронической депрессии и когнитивный дефицит, а в нейронах гиппокампа наблюдалось повышение концентрации $[Ca^{2+}]_i$ наряду со значительным увеличением числа нейронов, демонстрирующих эти повышения [64]. Такое устойчивое повышение уровня ионов кальция может активировать множественные сигнальные каскады и изменять экспрессию генов белков, участвующих в синаптической пластичности, и, возможно, лежать в основе повреждения нейронов и хронических заболеваний при GWI за счет нейровоспаления, оксидативного стресса и повреждения митохондрий в ЦНС. Ca^{2+} -гипотеза GWI предполагает, что устойчивое повышение уровня Ca^{2+} в нейронах служит молекулярным триггером патологической синаптической пластичности, которая позволила сохранить симптомы GWI [65]. Применение леветирацетама снижает повышенный уровень $[Ca^{2+}]_i$ в нейронах и улучшает GWI-подобные поведенческие симптомы [66]. Кроме того, в результате введения субанестезирующих доз кетамина (3, 5 или 10 мг/кг, внутривенно) крысам, получавшим DFP, наблюдали значительное улучшение поведенческих реакций. R-кетамин оказался более сильным стереоизомером по сравнению с S-кетамином [67].

Эпигенетические модификации хроматина (метилирование ДНК и ацетилирование гистонов) представляют собой регуляторные механизмы, которые могут адаптивно или неадекватно реагировать на токсические факторы. В гиппокампе отравленных крыс выявлено повышение уровня гистондеацетилазы 1 (HDAC1) наряду со значительным увеличением активности HDAC. Локус-специфическое исследование ChIP (иммунопреципитация хроматина) выявило снижение H3K9ac на промоторе IV мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сочетании со значительным снижением белка BDNF. Применение ингибитора HDAC вальпроевой кислоты снижало активность HDAC и уменьшало время неподвижности отравленных крыс в тесте принудительного плавания [68].

Установлено, что патология GWI связана с дисбиозом кишечника. В исследованиях на животных моделях воздействие PB и PER приводило к аналогичным изменениям в микробиоме кишечника, что и у ветеранов GW [69]. Исследования с использованием моделей на животных также показали, что развитие заболевания может быть и усилено, и подавлено с помощью механизмов межклеточной коммуникации за счет внеклеточных везикул (ВВ), выделяемых кишечными бактериями и кишечным эпителием. Кроме того, некоторые полифенолы из числа нутрицевтиков (куркумин), способствуют уменьшению симптомов GWI в экспериментальных моделях [69].

Стресс, связанный с войной, также определяется как фактор патологии GWI. В одном из экспериментальных исследований изучалось влияние иммобилизационной стрессовой нагрузки крыс, получавших фенобарбитал, через три месяца после нагрузки. Выявлено ухудшение холинергических реакций гиппокампа на иммобилизационный стресс. Дополнительная иммунная нагрузка внутривенным введением липополисахарида (LPS) способствовала развитию дефицита памяти [70].

Применение повторных доз ОФ в экспериментальных моделях призвано имитировать профессиональные воздействия во взрослом возрасте. В типичном исследовании взрослым самцам крыс ежедневно в течение 21 дня вводили хлорпирифос (CPF) подкожно в дозах 1, 3, 5 или 10 мг/кг/сут. В зависимости от дозы ОФ, актив-

ность холинэстераз (ХЭ) ингибировалась на 60–80% в крови и примерно на 20–50% в гиппокампе через 2 суток после окончания воздействия. После 12-недельного периода отмечено полное восстановление активности ХЭ, однако наблюдалось дозозависимое усиление признаков, связанных с ангедонией (тест предпочтения сахарозы), тревогой (открытое поле и приподнятый крестообразный лабиринт) и поведенческим отчаянием (тест принудительного плавания).

Таким образом, в экспериментальных моделях установлены элементы причинно-следственных отношений между “профессиональным” воздействием ОФ и других ингибиторов АХЭ на взрослых крыс и развитием долгосрочных последствий, связанных с депрессией и повышенным риском хронического поведенческого дефицита [71].

Органофосфаты и нейродегенеративные заболевания

Экотоксиканты могут взаимодействовать с различными частями систем нейротрансмиссии млекопитающих и человека, что в случае острого воздействия обуславливает отравления разной степени тяжести, а при хроническом воздействии повышает риск отставленных последствий, в числе которых нейродегенеративные заболевания. Холинергическая система является мишенью антихолинэстеразных (ОФ и карбаматы) и неоникотиноидных (имидаклоприд и др.) пестицидов. Клинические исследования, подкрепленные экспериментами на животных моделях, демонстрируют нейротоксическое воздействие инсектицидов в период развития ЦНС, при этом развивающийся мозг особенно уязвим к действию инсектицидов. Более того, высокополиморфные системы детоксикации обуславливают широкую вариабельность индивидуальной восприимчивости к нейротоксическим эффектам [72]. Однократное острое, повторное подострое и хроническое воздействие ОФ обуславливает развитие различных нейродегенеративных и психических заболеваний, помимо вышеуказанных [50]. Среди них деменция, БАС, БП, синдром Гийена–Барре (СГБ), рассеянный склероз, синдром дефицита внимания и гиперактивности, аутизм [5, 47, 51–53, 73]. Остановимся подробнее на некоторых из них.

Органофосфаты, деменция и болезнь Альцгеймера. С 1990 по 2019 гг. заболеваемость и распространенность БА и других деменций увеличились на 148 и 161% соответственно [74]. Развитие БА происходит в значительной степени за счет хронического дефицита холинергической активности в базальных отделах переднего мозга, что во многом определяется повышением активности АХЭ (КФ 3.1.1.7) и бутирилхолинэстеразы (БХЭ, КФ 3.1.1.8). Повышение активности ХЭ приводит к постепенному прекращению холинергической нейротрансмиссии и нарушению памяти и когнитивных функций [75, 76].

АХЭ и БХЭ имеют примерно 50% гомологии последовательностей, схожие третичные и четвертичные структуры, обладают каталитической триадой из трех аминокислот (серин, глутамат и гистидин), расположенной в глубине “ущелья” третичной структуры. Поначалу считалось, что БХЭ служит “резервом” для АХЭ в механизмах нейротрансмиссии, но постепенно пришло понимание того, что БХЭ позволяет людям и животным получать питательные вещества из растений, многие из которых токсичны, если их эндогенные сложные эфиры не будут своевременно гидролизваны в организме. Кроме того, выяснилось, что БХЭ гидролизует и в результате инактивирует ацил-грелин, пептидный гормон, влияющий не только на аппетит, но также на память и когнитивные функции мозга, процессы сна и бодрствования. Интересно, что повышение уровня БХЭ у мышей в эксперименте привело к снижению стресса и агрессии, наряду со снижением уровня грелина в плазме [77].

От БА страдают примерно 35 миллионов человек во всем мире [78]. Для данного обзора важно отметить, что избыток ацетилхолина в результате острого отравления ОФ может привести к функциональному дефициту нейронов базальных ядер переднего мозга, дефициту холинэргической регуляции и развитию БА, что требует применения ингибиторов холинэстераз уже в качестве терапевтических средств, повышающих уровень ацетилхолина.

Препаратами для лечения БА являются медленно связывающиеся ингибиторы АХЭ и антагонист NMDA-рецепторов мемантин [79, 80]. В настоящее время Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрены следующие препараты для терапии БА [81]: галантамин (Разадин®, 4aS,6R,8aS-5,6,9,10,11,12-гексагидро-3-метокси-11-метил-4aH-[1]бензофуоро[3a,3,2-ef] [2]бензазепин-6-ол), ривастигмин (Exelon®, [3-[(1S)-1-(диметиламино)этил]фенил]N-этил-N-метилкарбамат) и донепезил (Agicept®, 2-((1-бензилпиперидин-4-ил)метил)-5,6-диметокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-он). Первым препаратом-ингибитором ХЭ, одобренным FDA для лечения БА, стал в 1993 г. такрин (Cognex®, 1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-амин), но его применение было ограничено коротким периодом полувыведения и признаками гепатотоксичности. Метаанализ эффективности ингибиторов холинэстеразы при БА показал, что донепезил, ривастигмин и галантамин дают относительно минимальные, но стабильные преимущества, включая улучшение когнитивных функций [82]. Донепезил и галантамин селективны в отношении холинэстераз ЦНС, но все три могут вызывать тошноту, диарею и другие нежелательные эффекты [82–86]. К сожалению, они практически не влияют на прогрессирование заболевания. Интересно, что по данным Tricco и соавт. [82], галантамин связан со снижением отношения шансов смерти, в то время как согласно базам данных фармаконадзора в США и Канаде отношение шансов смерти повышено при приеме ривастигмина [83].

Ряд исследований предполагают, что обе холинэстеразы играют некаталитическую “морфогенную” роль в развитии нервной системы позвоночных [87]. В связи с этим важно отметить, что в развитии и прогрессировании БА обе холинэстеразы также выполняют некаталитическую функцию: скопления бета-амилоида (A β) и нейрофибриллярных клубков обычно включают отложения АХЭ и БХЭ. Возможно, отложения ферментов являются компенсаторной реакцией на токсичность амилоида, в пользу этого свидетельствуют данные о том, что АХЭ способствует росту нейритов посредством адгезивных взаимодействий с внеклеточным матриксом [88]. Однако имеются сведения и о том, что холинэстеразы усиливают формирование амилоидных бляшек и развитие БА [89].

Установлено, что A β взаимодействует с периферическим анионным сайтом АХЭ [90], так что разработка фармпрепаратов должна быть сопряжена с поиском не классических конкурентных ингибиторов АХЭ, но аллостерических модуляторов или неконкурентных ингибиторов, взаимодействующих с периферическим анионным сайтом (ПАС) на поверхности фермента [91].

Из четырех ингибиторов холинэстераз, официально утвержденных в качестве средств терапии при БА (такрин, галантамин, ривастигмин и донепезил), первые три взаимодействуют с активным центром АХЭ [92], лишь донепезил может взаимодействовать с остатками ароматических кислот ПАС [93]. Интересно отметить, что холиномиметики антихолинэстеразного действия, применяемые при БА (в частности галантамин), могут быть более эффективными средствами профилактики при острых отравлениях высокотоксичными ОФ по сравнению со штатным средством профилактики – пиридостигмином [94].

При разработке новых препаратов – ингибиторов холинэстераз – важно минимизировать их взаимодействие с АХЭ нейромышечных синапсов. Таким образом, поиск более эффективных или многоцелевых ингибиторов ХЭ по-прежнему актуа-

лен. Поскольку этиология и патогенез нейродегенеративных заболеваний, в том числе БА, многофакторны, поэтому одной из стратегий лечения является разработка препаратов, способных воздействовать на несколько мишеней, связанных с патогенезом заболевания [95, 96].

Органофосфаты и болезнь Паркинсона. Этиология БП в основном обсуждается с точки зрения баланса между холинергической и дофаминергической нейротрансмиссией в стриатуме, поэтому многие исследователи предполагали возможную связь между воздействием ОФ и изменениями в центральной холинергической и дофаминергической активностях [97–103]. Эти предположения основаны на множестве случаев паркинсонизма, о которых сообщалось после острого, подострого или хронического воздействия ОФ [97–99, 102, 104–107]. Более того, риск развития БП был связан даже с проживанием в сельской местности из-за повышенной вероятности хронического воздействия пестицидов, в том числе ОФ [99]. Имеющиеся данные свидетельствуют о связи между хроническим воздействием ОФ-пестицидов и нейропсихологическими эффектами, особенно у лиц с определенным полиморфизмом PON1 [108]. Однако нет единого мнения о конкретных когнитивных расстройствах [1, 73].

Механизм(ы), посредством которых ОФ могут вызывать дегенерацию дофаминергических нейронов, во многом остаются непонятными, хотя были предложены оксидативный стресс, нейровоспаление, дефицит аксонального транспорта и аутоиммунные реакции [4, 109–111]. Например, CPF может ингибировать пролиферацию клеток, активировать пироптоз, повышать восприимчивость к оксидативному стрессу за счет повышения уровня miR-181 при даун-регуляции пути SIRT1/PGC-1 α /Nrf2 в клетках нейробластомы SH-SY5Y [112]. Кроме того, воздействие CPF значительно повышает экспрессию проапоптотического медиатора Bbc3/Puma, связанного с внутренним путем апоптоза [113]. В культурах нейронов Bbc3–/– повышена экспрессия белка, связанного с аутофагией, что сопряжено со снижением CPF-индуцированных высокомолекулярных агрегатов α Syn и тау-иммунореактивных белков.

Еще одно направление работ – исследование влияния ОФ на микробиом и выяснение роли кишечной микробиоты при БП [114]. Так, хроническое потребление мышьями диазинона с питьевой водой изменяет микробиом кишечника, функциональный метагеном и связанный с ним метаболический профиль [115]. Эффекты были более выражены у самцов мышей. Примеры наблюдаемых эффектов включают значительные изменения в родах бактерий, изменения содержания желчных кислот и резкое снижение уровня таурина [115]. В другом исследовании были выявлены специфические изменения в микробиоме кишечника, вызванные диазиноном, включая оксидативный стресс, метаболизм жирных кислот и углеводов, а также чувство кворума микроорганизмов [116]. При исследовании микробиома ротовой полости у сельскохозяйственных рабочих, контактирующих с ФОС-пестицидами, обнаружена связь между воздействием азинфос-метила и нарушением баланса среди семи распространенных у человека бактериальных таксонов, включая значимое снижение представителей рода *Streptococcus* [117]. В свете этих и других данных врачи (психиатры, неврологи, профпатологи), к которым обращаются пациенты с когнитивными нарушениями, обязательно должны выяснять и в целом учитывать вероятность отравления ФОС-пестицидами. Значение раннего выявления и диагностики БП и других нейродегенеративных заболеваний особенно важно для пациентов с легкими когнитивными нарушениями, которые обычно игнорируются в течение длительного времени [5].

Синдром дефицита внимания и гиперактивности. Все больше исследований посвящено изучению воздействия ксенобиотиков на организм детей в связи с нарастающим количеством больных с симптомами синдрома дефицита внимания и гиперактив-

ности (СДВГ). Исследование одновременного воздействия химических веществ разных классов, в т.ч. ФОС, на развитие СДВГ у детей с диагнозом расстройства аутистического спектра (РАС) показало наличие связи смеси метаболитов фталатов в моче, взвешенных по моно-*n*-бутилфталату (МНВР), моно-2-гептилфталату и монокарбокситионилфталату с подшкалой гиперактивности, тогда как смесь фенолов/парабенов, нормированная (стандартизованная) по нескольким парабенам и бисфенолам, оказалась связана с подшкалой дефицита внимания. Однако по метаболитам ФОС такой связи не было выявлено [118].

Сравнительный анализ в моче метаболитов эндокринных разрушителей, или дизрапторов (акриламида, акролеина, нонилфенола, фталатов), фосфорорганических пестицидов, а также биомаркеров оксидативного стресса с точки зрения их способности индуцировать развитие СГДВ у детей показал повышенную восприимчивость детей к эндокринным дизрапторам, тогда как основной риск вследствие высокой вероятности контакта связан с фосфорорганическими пестицидами [119]. Более высокие гестационные концентрации диалкилфосфата (ДАФ) в моче беременных ассоциировались у подростки детей (7–12 лет) с поведением, характерным для СГДВ [120]. В другом исследовании выявлено увеличение вероятности развития СДВГ у детей дошкольного возраста при воздействии ОФ-ретардантов бис(2-бутоксизтил)фосфата (ВБОУЕР) и бис(1,3-дихлор-2-пропил)фосфата (ВДСИРР) на организм беременных матерей (по уровню дифенилфосфата (ДФП) и ди-*n*-бутилфосфата (ДнБФ) в моче на сроке беременности 17 недель) [121]. В то же время исследование 17-летних подростков, работающих с CPF и пиретроидами (PYR) альфа-циперметрином (α СМ) и лямбда-цигалотрином (λ СН), не выявили взаимосвязи между воздействием CPF и симптомами СДВГ, хотя α СМ такую взаимосвязь показал [122].

Таким образом, риск развития СДВГ у детей связан главным образом с воздействием ОФ на организм беременных матерей.

Боковой амиотрофический склероз. Известно, что БАС, одно из самых страшных нервно-мышечных заболеваний со смертельным исходом, возникает и развивается в результате взаимодействия генов и окружающей среды. Лишь около 10% всех заболеваний БАС имеют генетическую основу. Спектр факторов риска развития БАС достаточно широк и включает курение, свинец, пестициды, интенсивную физическую активность, травмы и электромагнитные поля, однако роль этих факторов в отдельности и совокупности очень слабо изучена [51].

БАС характеризуется прогрессирующей дегенерацией мотонейронов, контролирующей произвольные движения. Лежащие в основе механизмы остаются неясными, что препятствует разработке эффективных методов терапии. ОФ — одни из главных факторов этиологии БАС, поскольку их воздействие связано с более высокой заболеваемостью БАС среди фермеров и ветеранов войны в Персидском заливе. Полиморфизм PON1, фермента, способного детоксицировать ОФ, может повысить индивидуальную уязвимость как по отношению к ОФ, так и к риску развития БАС. Воздействие высоких доз ОФ может вызвать не только ОФИП, но и БАС, клинические признаки этих заболеваний во многом совпадают и характеризуются аналогичными нарушениями двигательной активности и параличами [123]. Имеются сведения о роли эпигенетических модификаций (в частности, метилирование ДНК по сайтам CpG, близких к сайту начала транскрипции PON1) во взаимосвязях между полиморфизмом PON1 и IQ/поведением у детей, однако доказательств воздействия ФОС на эти изменения не получено [124]. К пестицидам, имеющим наибольшую положительную статистически значимую корреляцию с вероятностью развития БАС, относятся гербициды 2,4-D и глифосат, инсектициды карбарил и хлорпирифос [125]. Мета-анализ выявил шесть факторов, способствующих возникновению или усугубляющих прогрессирование БАС: это травма головы, фи-

зическая активность, поражение электрическим током, военная служба, пестициды и свинец. К факторам риска БАС на основании этого же мета-анализа не относятся цереброваскулярные заболевания, занятость в сельском хозяйстве, промышленности и сфере услуг, курение, прочие химические вещества и тяжелые металлы (за исключением пестицидов и свинца). Интересно отметить, что сахарный диабет 2-го типа оказался защитным фактором для БАС [126].

Синдром Гийена–Барре. Сообщалось также о случаях СГБ как следствие отсроченных токсических эффектов острого отравления ОФ [127]. В клинической диагностике выделяют 4 клинические формы СГБ: 1) острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия, 2) острая моторно-аксональная нейропатия, 3) острая сенсорно-моторная аксональная нейропатия и 4) вариант Миллера–Фишера, характеризующийся офтальмоплегией, атаксией и арефлексией, с небольшой мышечной слабостью [128]. Довольно эффективным средством терапии при разных формах СГБ, в том числе и при ОФ-индуцированном варианте, служит плазмаферез [127, 129].

Геронтогенез. По данным ВОЗ, доля людей старше 60 лет к 2050 г. достигнет 22% от общей численности населения мира. ОФ можно рассматривать как геронтогены, но не в генетическом смысле, а в токсиколого-экологическом. Старение биологических систем – неизбежный и необратимый процесс, однако не существует геронтогенов (в генетическом смысле), обладающих специфической эволюционной функцией, обуславливающей старение. Хотя старение и является некой общей причиной всех возрастных заболеваний, само по себе оно не может считаться болезнью. Такое понимание старения как процесса предполагает изменение подхода к воздействиям на организм: от разработки иллюзорных методов борьбы со старением к разработке реалистичных и практических методов поддержания здоровья на протяжении всей жизни. Проблемы со здоровьем, вызванные возрастом, для которых не существует других четко определенных причинных факторов, могут быть лучше решены, если сосредоточить внимание на механизмах здоровья и их поддержании, а не только на контроле и лечении заболеваний. Для этого необходимо определить набор измеримых, научно обоснованных и доказуемых параметров здоровья [130]. Старение является результатом несовершенства систем “обслуживания и ремонта”, которые приводят к постепенному сокращению “гомеодинамического пространства” человека. Одним из подходов к сложному аспекту старения с целью поддержания и/или улучшения здоровья является “физиологический гормезис”, представляющий собой мягкий стресс посредством физических, умственных и пищевых факторов (горметингов) [131].

Систематический подход к оценке геронтогенного риска факторов окружающей среды еще не разработан, равно как не определен эффективный биомаркер старения как инструмент для количественной оценки эффектов геронтогенного воздействия. Согласно современным представлениям, к основным эндогенным геронтогенным механизмам, участвующими в ускорении старения под воздействием окружающей среды, относятся вызванные стрессом воспалительные и окислительные процессы, ведущие к нарушению регуляции анаболизма и катаболизма. К геронтогенам окружающей среды относят различные виды радиации, некоторые пестициды, тяжелые металлы, наркотики, нездоровый характер питания и малоподвижный образ жизни, а также психосоциальный стресс [132].

Геронтогены можно изучать через их влияние на “признаки старения” – девять физиологических признаков, которые возникают в стареющих клетках и тканях организма: (1) истощение стволовых клеток; (2) изменение межклеточной коммуникации; (3) геномная нестабильность; (4) сокращение теломер; (5) эпигенетические изменения; (6) утрата протеостаза; (7) нарушение регуляции восприятия питательных веществ; (8) митохондриальная дисфункция; и (9) старение клеток [133].

Для некоторых отдельных органов предложены дополнительные признаки старения, например, признаки старения мозга, которые, помимо вышеперечисленных, включают: (10) нарушение регуляции гомеостаза кальция в нейронах; (11) оксидативный стресс; (12) нарушение утилизации молекулярных отходов; (13) нарушение способности репарации ДНК; (14) активация глиальных клеток; и (15) нарушение передачи сигналов адаптивной реакции на стресс [134]. Таким образом, признаки старения могут быть полезным инструментом для оценки геронтогенного воздействия загрязнителей окружающей среды [135].

Старение мозга сопряжено с молекулярными и морфологическими изменениями, которые обуславливают поведенческие и когнитивные дисфункции. Возрастные изменения включают в себя атрофию мозга, потерю нейронов, амилоидные бляшки, цереброваскулярную амилоидную ангиопатию, минерализацию сосудов, нейрофибрилярные клубки, менингеальную костную метаплазию и накопление липофусцина [136]. Возрастные нейродегенеративные заболевания в той или иной степени сопряжены с нейрональным возбуждением с участием возбуждающих глутаматных рецепторов, а этот механизм, в свою очередь, тесно связан с реакцией на острое воздействие ОФ. Возбуждение, возникающее в результате стимуляции ионотропных рецепторов глутамата, запускает кальций-зависимые пути, которые могут стать причиной гибели нейронов. В особенности это относится к каинатным рецепторам глутамата: воздействие каината индуцирует снижение экспрессии митохондриальной Mn-супероксиддисмутазы (Mn-SOD) и разобщающего белка UCP-2, генерацию АФК и перекисное окисление липидов, окисление белков, нарушение гомеостаза глутатиона, высвобождение цитохрома C из митохондрий и расщепление каспазы-3, в конечном счете — апоптоз в нейронах во многих областях мозга, особенно в субрегионах гиппокампа CA1 и CA3, а также в воротах зубчатой извилины [137, 138]. Уязвимость нейронов гиппокампа связана с распределением и избирательной чувствительностью AMPA/каинатных рецепторов в мозге. Системное введение каината крысам приводит также к активации глиальных клеток и воспалительным реакциям, обычно наблюдаемым при нейродегенеративных заболеваниях. Среди этих изменений — накопление липофусцин-подобных веществ, процессинг белка-предшественника амилоида, изменение экспрессии таубелка [137].

В модели каинатной эксайтотоксичности на крысах показано, что нутрицевтики могут подавлять уровень глутамата и связанную с ним эксайтотоксичность. Так, эупатилин, компонент китайской полыни *Artemisia argyi*, предотвращал повышение уровня глутамата и глутамат-генерирующего фермента глутаминазы, уменьшение количества транспортеров возбуждающих аминокислот (EAAT), снижение уровня белка GluN2A и увеличение белка GluN2B в коре мозга крыс, и в конечном счете препятствовал дегенерации нейронов. Этот эффект сопровождался модуляцией $[Ca^{2+}]_i$, ингибированием Ca^{2+} -каналов P/Q-типа, снижением Ca^{2+} -зависимого фосфорилирования синапсина I [139]. Рилузол (блокатор тетродотоксин-чувствительных натриевых каналов, а также каинатных и NMDA-рецепторов) и другие аминотиазолы ослабляют острое повреждение нейронов гиппокампа после каинат-индуцированного эпистатуса [140].

Один из способов увеличения продолжительности жизни — ограничение питания (ОП; dietary restriction). В экспериментальной модели на нематодах *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) исследовали накопление липофусцина как маркера старения и двигательные способности этого вида круглых червей как показатель скорости деградации мышц [141]. Ориентируясь на эти маркеры, ОП увеличивало как продолжительность жизни, так и здоровье *C. elegans*, т.е. способствовало более здоровому старению.

Эти исследования показывают, что эксайтотоксичность, индуцированная каинатом, может быть использована в качестве модели для выяснения механизмов, лежащих в основе оксидативного стресса и воспаления при нейродегенеративных заболеваниях. Из этих исследований также следует, что ОФ-индуцированная патология включает в себя элементы геронтогенеза, универсальным маркером которого является липофусцин.

Агрегаты липофусцина в клетках состоят из ковалентно сшитых между собой остатков белков (30–70%) и липидов (20–50%), среди которых триглицериды, свободные жирные кислоты, холестерин и фосфолипиды [142, 143]. Также для клеток коры головного мозга человека показано наличие углеводных остатков в скоплениях липофусцина [144]. Кроме того, липофусцин содержит ионы металлов, таких как железо, алюминий, кальций, цинк, медь, марганец [145]. Гранулы липофусцина локализируются совместно с аутолизосомами. Оксидативный стресс активируют аутофагию, но не способствует удалению липофусцина, в результате чего формируется множество заполненных липофусцином аутолизосом [146]. Поскольку клетка неспособна справиться с каскадом повреждающих событий, она деградирует. После гибели клеток гранулы липофусцина высвобождается в паренхиму мозга, где его можно обнаружить в сочетании с патогномичными белковыми отложениями, такими как бета-амилоидные бляшки. Эти отложения рекрутируют клеточный мусор и ионы металлов, провоцируя усиление оксидативного стресса и активацию микроглии, нейровоспаление и провоспалительную выработку интерлейкинов, тем самым способствуя расширению нейродегенерации [147].

Связь между старением и продолжительностью жизни не столь однозначна, как может показаться на первый взгляд. Масса примеров, когда люди живут довольно долго, будучи прикованными к инвалидной коляске, и когда здоровые на вид и по своим функциональным показателям люди неожиданно умирают в расцвете сил. Идеалом является здоровое долголетие. Поиск универсальных маркеров здоровья представляется не менее важным, чем поиск маркеров заболеваний.

В заключение данного раздела приведем схему (рис. 1) предполагаемой взаимосвязи между уровнем/режимом токсического воздействия и характером/динамикой развития патогенетического процесса.

О РОЛИ ЭНДОТЕЛИЯ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ОРГАНОФОСФАТАМИ

Роль эндотелия в развитии ОФ-индуцированной патологии заслуживает отдельного рассмотрения. В предыдущих разделах было сказано о последствиях нарушения целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) при остром отравлении органофосфатами, также была упомянута роль *vasa nervorum* в патогенезе демиелинизирующей полинейропатии, подчеркнуто значение активности PON2 в эндотелиальных клетках. Старение клеток было упомянуто в качестве девятого “признака старения” безотносительно типа клеток [133], хотя старение эндотелиальных клеток – это совершенно особый процесс, рассмотрение которого выходит за рамки данного обзора, но ему посвящены отдельные замечательные работы последних лет [148, 149].

Однако далеко не всегда роль эндотелия в развитии той или иной патологии просматривается со всей очевидностью. Так, если мы говорим, что в основе аксональной полинейропатии лежат нарушения метаболизма нейрона вследствие недостаточной выработки энергии в митохондриях и связанные с этим нарушения аксонального транспорта, то вряд ли при этом думаем о кровеносных сосудах, по которым движутся эритроциты, в которых находится кислород, без которого ни о какой выработке энергии не может быть и речи. В связи с рассматриваемой про-

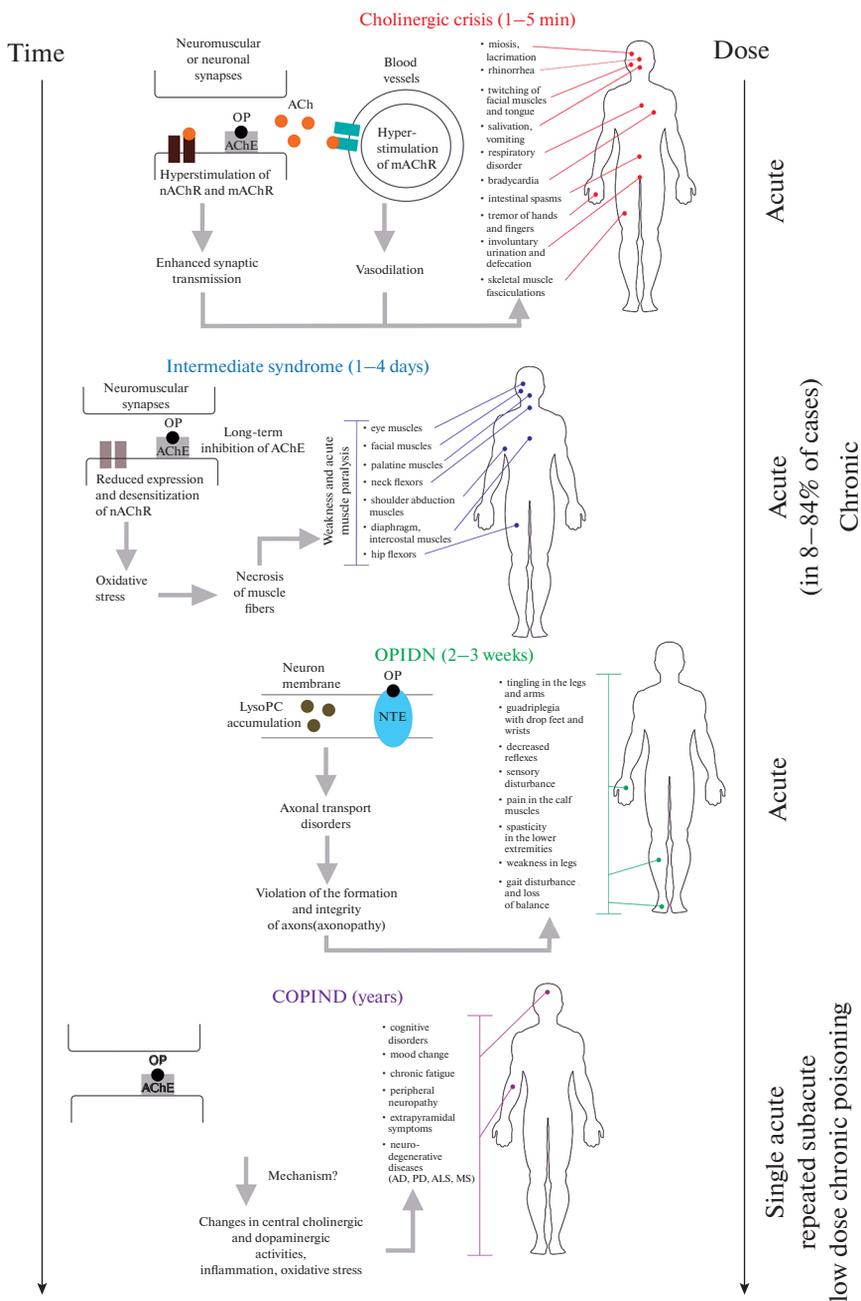


Рис. 1. Варианты развития патогенетических процессов в результате токсического воздействия органофосфатов.

блемой следует напомнить, что не только нейрональные и нервно-мышечные си-напсы, но также эндотелиальные клетки (ЭК) имеют признаки вегетативной холи-нергической регуляции. Благодаря экспрессии мускариновых рецепторов, ЭК ста-ли известны в 1980 г. как источник эндотелий-зависимого расслабляющего фактора (EDRF) [150]; позже было установлено, что это оксид азота [151]. В мем-бране ЭК были также обнаружены N-холинорецепторы [152], показана активность АХЭ [153, 154], в клетках выявлена холинацетилтрансфераза и везикулярная систе-ма транспорта ацетилхолина [155, 156]. Будучи в стороне от этих фундаментальных исследований, но работая с контингентом на объектах по производству химиче-ского оружия, сотрудники НИИ ГПЭЧ в 1980-х годах впервые заявили о том, что последствия острых отравлений ФОВ не сводятся к промежуточному синдрому или ОФИП [157]. Говоря о “микробиологических расстройствах неясной этиоло-гии” в ЦНС и других органах, Мусийчук и Янно [157] интуитивно приблизились к пониманию роли эндотелия сосудов в развитии не только и не столько полинейро-патии, но и других патологических состояний, которых на самом деле может быть гораздо больше, и вероятность их возникновения может быть даже выше по срав-нению с ОФИП. Обусловленность научными представлениями того времени, от-сутствия прямых доказательств и даже самой возможности провести более глубокие исследования с целью получения этих доказательств не позволили в вышеука-занной статье указать с большей определенностью на эндотелий сосудов как один из главных участников патогенеза. Между тем лейтмотивом продолжавшихся ис-следований в подавляющем большинстве токсикологических лабораторий мира было выявление взаимодействия ОФ с молекулярными мишенями в нервных клет-ках. Например, было установлено, что ОФ могут образовывать ковалентные связи с тирозиновыми остатками тубулина, сайты связывания ОФ расположены вблизи сайтов связывания ГТФ или внутри петель, взаимодействующих с протофиламен-тами [158], что будто бы частично объясняет угнетение быстрого аксонального транспорта и нейрофизиологические последствия хронического воздействия ОФ [159, 160]. Лишь несколько работ сообщали о влиянии ОФ на эндотелий. Так, ис-следование легочной ткани мышей при их отравлении *O,O,S*-триметилфосфоро-тиоатом выявило значительное увеличение массы легких и процентного содержания в них воды, что справедливо связали с нарушением проницаемости капилляров и последующим отеком [161]. В другом исследовании хлорпирифос в широком диапа-зоне концентраций не показал влияния на изолированную грудную аорту, хотя ак-тивность АХЭ в плазме была снижена, в то время как активность лактатдегидрогена-зы (ЛДГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), наряду с уровнем NO в плазме крови были повышены в группе отравленных животных [162]. В наших исследованиях мы так-же обратили внимание на повреждение эндотелия сосудов при развитии ОФ-инду-цированной отставленной патологии [163–165]. Мы были, вероятно, первыми, кто заявил в 2000-х годах о том, что микроангиопатии, вызванные повреждением эндо-телия, особенно в тканях нервной системы, могут быть основной причиной разви-тия отсроченных эффектов интоксикации ОФ; значение такого рода повреждений стало более очевидным десятилетие спустя [34, 166]. Взаимосвязь между кровоснаб-жением нервных волокон и нервно-мышечной проводимостью представляет суще-ственный интерес по причине небольшой доли эндоневральных капилляров в струк-туре нервных волокон. Степень зависимости трофики нервных волокон от целост-ности сосудов можно представить по следующим данным: объем капилляров не превышает 4% от общего объема нервных волокон [167]. Кроме того, в перифериче-ских нервах нет лимфатических сосудов, которые могли бы обеспечить эффектив-ный отток капиллярного инфильтрата и предотвратить развитие отека [168, 169].

После первых же экспериментов в начале 2000-х годов мы предположили роль несинаптических и зависимых от кровеносных сосудов механизмов отставленных эффектов при остром и субхроническом воздействии ОФ. Через несколько недель после отравления были обнаружены ангиодистонические нарушения, новые – или открытие ранее существовавших – артерио-венозные анастомозы, расширенные и дистонические венулы в эндоневрии седалищного нерва и брыжейке тонкой кишки [34]. Морфологические признаки поражения эндотелия сосудов сопровождались функциональными, такими как норадреналин-индуцированное сокращение и карбахол-индуцированное расслабление аорты крысы после субхронического (3 мес.) воздействия РОХ и DFP в дозах 1/100 ЛД₅₀ и 2 мес. “восстановления”. Морфофункциональные изменения микрососудов могут влиять на функциональное состояние тромбоцитов, обуславливая этиологию отставленных эффектов острого и субхронического отравления. Наблюдаемые изменения свидетельствуют о множественных очагах микроангиопатии, поэтому клинические признаки зачастую скрыты компенсаторными механизмами локального или центрального генеза.

Дополнительные свидетельства важной роли эндотелия дал проведенный нами масс-спектрометрический анализ плазмы крови животных, отравленных веществом типа Vx, который выявил фрагменты фибринопептида А, что указывало на усиление тромбообразования и/или снижение экспрессии экзопептидаз (аминопептидаз) [165]. Известно, что в плазме крови и клетках сосудов функционируют различные аминопептидазы, которые могут быть ответственны за эти эффекты. Аминопептидаза А (КФ 3.4.11.7) гидролизует пептидные связи с кислыми аминокислотами (Asp и Glu во фрагментах фибринопептида А) [170]. Аминопептидаза N (APN, КФ 3.4.11.2) является многофункциональным ферментом и основной аминопептидазой крови и кровеносной системы, который экспрессирован на клетках миелоидного происхождения, включая моноциты и нейтрофилы [171]. Он также был обнаружен на фибробластах, эпителиальных и – что важно – эндотелиальных клетках, причем ангиогенные и ряд других факторов повышают экспрессию APN [172–174]. С другой стороны, альфа-стафин, пептид из 24 аминокислот, полученный из аминоконца α-цепи человеческого фибриногена, обладает антиангиогенной активностью, которая ранее была обнаружена в продукте деградации фибриногена Е [175]. Многие другие продукты протеолиза были также идентифицированы в качестве эндогенных ингибиторов ангиогенеза [176].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ПОИСК ТЕРАПИИ ОТРАВЛЕНИЙ

Антидотная терапия при отравлении ОФ – это, по сути, терапия холинергического синдрома, и, как уже было указано, она направлена на блокаду ацетилхолиновых рецепторов с помощью атропина, на реактивацию АХЭ с помощью оксимов и на ослабление судорог. Модели эпистатуса на грызунах демонстрируют повреждение нейронов, устойчивость к бензодиазепинам и неврологические сопутствующие заболевания, которые наблюдаются у людей, выживших после воздействия ОФ. Экспериментальные модели воздействия ОФ на грызунах позволили выявить некоторые особенности развития отставленных последствий или сопутствующих заболеваний, среди которых изменения баланса ионов кальция [177, 178] оксидативный стресс [179], нейровоспаление [180], циклооксигеназный путь [181], активация индуцибельной NO-синтазы [182].

Одно из направлений в разработке антидотных комплексов – идентификация соединений, способных эффективно восстанавливать функцию никотиновых рецепторов (nAChR) при интоксикации ОФ. Перспективны производные биспиридиния, не обладающие свойствами оксимов, но способные восстанавливать чувствительность десенсibilизированных никотином hα7-nAChR [24]. ОФ вызывают

кинетический тремор, активируя нейроны верхней оливы через nAChR. Тремор ингибировался неспецифическим антагонистом nAChR мекамиламином, тогда как антагонист M-рецепторов тригексифенидил не оказывал влияния [183].

Поскольку антидоты не могут достичь места своего действия в ЦНС быстро и в терапевтически значимых концентрациях, они обеспечивают эффективную защиту только периферической нервной системы. Это ограничение может быть преодолено путем инкапсуляции антидотов в наночастицы, что может увеличить их накопление в ЦНС без нарушения целостности ГЭБ [184]. Ведется разработка новых систем-носителей для доставки компонентов антидотного комплекса, выполняющих три задачи: (а) улучшение биодоступности, (б) повышение направленности и (в) снижение системной токсичности, т.е. отрицательных побочных эффектов самих средств терапии. Например, применение кукурбит [7]урилов (СВ [7]) с оксимами может положительно повлиять на эффективность антидотной терапии при интоксикации ОФ [185]. СВ [7] представляют собой жесткие макроциклы в форме тиквы, которые могут включать молекулы в свою полость, в частности связывать положительно заряженные ароматические соединения, препараты на основе платины с органическими лигандами или специфические комплексы металлов [186].

Тяжелое отравление требует повторного применения атропина и реактиваторов, но при этом повышается – в случае выживания организма – риск возникновения атропин-индуцированного психоза, побочного эффекта интенсивной терапии, о котором, к сожалению, очень мало говорят и столь же мало исследуют [187]. Кроме того, роль реактиваторов минимальна в случае отравления некоторыми ОФ, отличающимся высокой скоростью “старения”, т.е. отщепления (деацилирования) второй уходящей группы после фосфилирования (образования ковалентной связи Р–О между фосфором ОФ и кислородом серина в активном центре АХЭ). В этом случае основную антидотную функцию выполняет атропин и агонисты бензодиазепинового ряда, но при развитии эпистатуса (нехолинергической фазы судорожного синдрома) бензодиазепины в качестве антиконвульсантов малоэффективны. Здесь следует отметить, что в последние годы ведется поиск препаратов, способных реалкилировать “состарившуюся” АХЭ. Перспективными являются прешественики хинонметидов (QMP) в качестве реалкираторов. Некоторые из этих соединений проявляют свойства как реалкилятора, так и реактиватора [188].

Бензодиазепины и другие противосудорожные средства

Прогресс в разработке новых средств терапии острых отравлений ОФ связан с применением новых бензодиазепинов, антагонистов глутаматных рецепторов, антимускарининовых препаратов с дополнительной антиглутаматергической активностью, антагонистов аденозиновых рецепторов, модуляторов метаболизма. Так, установлена эффективность алкалоида скополамина, действующего подобно атропину; мемантин – неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов – показал гораздо меньшую эффективность, как и фенобарбитал, действие которого проявляется с неприемлемой задержкой [189]. Для предотвращения или ослабления судорожного синдрома используют блокаторы NMDA-рецепторов (МК-801, кетамин) и вальпроаты, противоэпилептическое действие которых обусловлено ингибированием ГАМК-трансферазы с последующим повышением содержания ГАМК в ЦНС и стимуляцией ГАМКергических процессов [54, 190, 191]. Перспективной оказалась комбинация диазепамы, кетамина и вальпроата, которая позволяет наиболее эффективно предотвращать развитие эпистатуса [191]. Изоболограмма показала, что с точки зрения терапевтической эти препараты проявляют позитивный кооперативный эффект (синергизм), т.к. он более выражен, чем трехкратная доза каждого из компонентов в отдельности; по критериям токсического эффекта их

взаимодействие носит исключительно аддитивный характер [191]. При эпистатусе происходит инактивация ГАМК_A-рецепторов вследствие их интернализации, но активация NMDA-рецепторов вследствие повышения их экспрессии в синаптических мембранах. Действие диазепама направлено на стимуляцию оставшихся ГАМК_A-рецепторов, кетамина – на ослабление стимуляции NMDA-рецепторов, а вальпроата – на неспецифическое усиление ингибирования активации. Получены обнадеживающие результаты с изофлураном, средством для ингаляционного наркоза, который предотвращал развитие эпистатуса и последующее повреждение нейронов в случае применения через 20–30 мин после отравления РОХ [192]. Однако изофлуран противопоказан при повышенном внутричерепном давлении и особенно при злокачественной гипертермии в анамнезе, что практически невозможно учесть при необходимости оказания экстренной помощи пациенту в состоянии тяжелой интоксикации.

Высокую эффективность в качестве противосудорожного средства при отравлении зоманом показал препарат LY293558 (tezampanel), антагонист AMPA- и каинатных GluK1 рецепторов, в сочетании с карамифеном, антагонистом мускариновых и NMDA-рецепторов [193, 194]. Однократное введение комплекса, состоящего из атропина, HI-6, LY293558 и карамифена, через 20 мин после отравления крыс зоманом в дозе 1.2 ЛД₅₀ не только прекращает развитие судорожной активности, но и предотвращает ее возобновление. Более того, отравленные крысы, получившие вышеуказанную терапию, по динамике веса и другим исследуемым показателям не отличались от контрольных животных. Также эффективна комбинация мидазолама (1.8 мг/кг) с неконкурентным антагонистом AMPA-рецепторов перампанелом (2 мг/кг) [195]. Введение нейростероидов в качестве дополнения к терапии бензодиазепинами является эффективным средством лечения бензодиазепин-рефрактерного эпистатуса. Показана эффективность аллостерических модуляторов ГАМК_A-рецепторов прегнанолона и аллопреганолона (6 мг/кг) [195, 196].

Судороги и адренергическая система

Эпистатус особенно влияет на сердце и мозг. В различных моделях на животных было неоднократно показано, что в развитии судорог и эпистатуса важную роль играет адренергическая система [197–202]. Повышенная симпатическая активность обуславливает электрофизиологические изменения и повреждения миокарда. Сердечная декомпенсация является ведущим фактором в прогнозировании смертности у пациентов, переживших эпистатус [203], так что введение β1-адреноблокатора атенолола пациентам с ишемией улучшает их сердечную функцию [201, 204, 205]. Адьювантная терапия, включающая введение леветирацетама и атенолола 2 раза в сутки в течение 2, 7 или 14 дней после индуцированного РОХ эпистатуса (основной антидотный комплекс состоял из атропина, пралидоксима и мидазолама) привела к значительному снижению смертности по прошествии 30 дней. Внутримышечное введение адьювантного комплекса по сравнению с пероральным введением позволило достичь более быстрых и стабильных терапевтических уровней как атенолола, так и леветирацетама в условиях эпистатуса [206].

Снижение уровня норадреналина в мозге, сопутствующее эпилептиформным приступам в моделях острого отравления ОФ, способствует инициации и/или поддержанию эпистатуса [11, 207, 208]. Стимуляция голубого пятна (locus coeruleus), основного сайта продукции норадреналина в головном мозге, уменьшает тяжесть судорог, обусловленных активацией миндалевидного тела (corpus amygdaloideum), в то время как разрушение терминалов голубого пятна превращает спорадические судороги в отчетливо выраженный лимбический (психомоторный) эпистатус [209, 210]. По некоторым данным, стимуляция α2-адренорецепторов вносит основной

вклад в защитные эффекты норадреналина в моделях судорожного синдрома, в том числе с применением ОФ, вследствие их генерализованной ингибирующей функции в ЦНС посредством пресинаптических и постсинаптических механизмов [197, 198]. Высокую эффективность в отдаленные сроки после отравления показал дексмететомидин (ДЕК), специфический агонист $\alpha 2$ -адренорецепторов [202]. Антагонист этих рецепторов атипамизол блокировал действие ДЕК, но лишь в случае предварительного или одновременного с ним введения, что свидетельствует о важности $\alpha 2$ -адренорецепторов в инициации механизма прекращения начавшейся судорожной активности. Гистохимическое исследование с применением красителя фторджейда показало, что сочетание ДЕК + мидазолам значительно сокращает число погибших нейронов в миндалине, таламусе и пириформной коре, но не влияет на их уровень в гиппокампе и париетальной коре даже в случае полного прекращения судорожной активности [202]. В то же время применение атенолола оказывает лучшее кардиозащитное действие во время каинат-индуцированного эпистатуса по сравнению с клонидином, $\alpha 2$ -агонистом центрального действия [211–213].

Дисбаланс ионов кальция при холинергическом синдроме

Разработка антидотной и адьювантной терапии при интоксикации ОФ идет по нескольким направлениям. Одно из них – предотвращение кальциевой перегрузки нейронов и скелетных мышц. На дисбаланс ионов кальция при интоксикации ОФ обратили внимание американские исследователи под руководством Deshpande [214], которые показали, что блокаторы рианодиновых рецепторов (дантролен, леветирацетам, каризабамат) могут эффективно контролировать уровень внутриклеточного кальция в нейронах, снижая тем самым степень повреждения нейронов при интоксикации ОФ [177, 215].

Известно, что активация ацетилхолиновых и многих других рецепторов (как ионотропных, так и метаботропных) обуславливает в норме мобилизацию, а при патологии – дисбаланс ионов кальция в клетках и связанные с этим нарушения в регуляции многих ферментных систем, в том числе генерирующих АФК. В основе роста элементарных сократительных ответов в составе тетанусов задействован механизм кальций-индуцированного выброса кальция (calcium-induced calcium release, CICR) [216–218]. Рианодиновый рецептор (RyR, кальциевый канал) – это центральный элемент макромолекулярного комплекса, обеспечивающего электро-механическое сопряжение мышц. Он связан как с дигидропиридин-чувствительным каналом (индикатором напряжения) саркоплазматической мембраны, так и с кальсеквестрином (“резервуаром” ионов кальция в саркоплазматическом ретикулуме) [219].

Деструктивные изменения в мышцах могут стать одной из важнейших причин нарушения механизма как деполяризацией индуцируемого высвобождения Ca^{2+} (depolarization induced calcium release, DICR), так и CICR. Редокс-регуляция активности кальциевых каналов играет важнейшую роль в активации мышечного сокращения. Активность RyR регулируется пост-трансляционными редокс-модификациями, такими как S-окисление, S-нитрозилирование, S-пальмитоилирование; последний тип модификации также определяет активность Ca-АТФазы 1А саркоплазматического ретикулума и субъединицы $\alpha 1\text{S}$ дигидропиридинового рецептора $\text{CaV}1.1$ [220]. Следует отметить роль S-глутатионилирования тропонина I в повышении чувствительности к ионам кальция мышц II типа у человека [221].

Уровень кальция и механизмы регуляции баланса кальция в скелетных мышцах не были предметом исследования группы Deshpande, хотя этот аспект действия ОФ, с одной стороны, и блокаторов CICR, с другой стороны, представляется весьма важным, т.к. из трех апробированных ими веществ лишь дантролен является

эффективным ингибитором CICR в скелетных мышцах. С учетом этого факта, логическим продолжением токсикологических исследований должно было стать определение коэффициента защиты дантролена, однако эти эксперименты не были проведены, либо они были проведены, но оказались безуспешными в силу разных причин, одни из которых лежат на поверхности, другие совсем не очевидны. К числу первых относится малая проникающая способность дантролена через ГЭБ, о чем упоминает Deshpande. Для решения этой проблемы надо понимать структуру ГЭБ, механизмы транспорта веществ через ГЭБ и условия, при которых проницаемость ГЭБ увеличивается для тех или иных веществ. Так, например, группа российских ученых открыла простой и эффективный способ повышения проницаемости ГЭБ с помощью микромолярных концентраций пероксида водорода [222]. Серьезным упущением лаборатории Deshpande мы считаем игнорирование роли кальциевого баланса в скелетных мышцах при остром отравлении ОФ как в токсикогенную фазу, так и в соматогенную. Для лучшего понимания сути подходов в терапии отравлений ОФ следует упомянуть вещества периферического действия – миорелаксанты, или нейромышечные блокаторы, т.к. они осуществляют блокаду Н-холинорецепторов в синапсах, т.е. блокируют действие ацетилхолина на нервно-мышечные окончания. Миорелаксанты были исследованы в разное время в разных лабораториях мира, но показали неоднозначные результаты, что не позволило их включить в существующие антидотные комплексы. Они классифицируются в соответствии с механизмом индукции блокады: деполаризующие агенты ультракороткого действия (сукцинилхолин) и недеполаризующие агенты короткого, среднего и длительного действия, которые, в свою очередь, классифицируются как аминостероиды (рокуроний, векуроний, панкуроний) и бензилизохинолины (цисатракурый и атракурый) [223]. Расслабление идет “снизу вверх”, от кончиков пальцев ног до мимических мышц, последней расслабляется диафрагма. Восстановление проводимости идет в обратном порядке. Они не проходят через ГЭБ, не растворяются в жирах. Основной путь введения – внутривенный, но некоторые принимают и внутрь. Деполаризующие миорелаксанты при контакте с рецепторами вызывают стойкую деполаризацию мембраны синапса, сопровождающуюся кратковременным хаотичным сокращением мышечных волокон (фасцикуляции), переходящим в миорелаксацию. Метаболизируются БХЭ, выводятся почками. Сами обладают высокой токсичностью, причем эффективного антидота нет. Недеполаризующие миорелаксанты блокируют рецепторы и мембранные каналы без их открытия, не вызывая деполаризацию. Антидотом является прозерин (неостигмин, связывается с анионным и эстеразным центрами АХЭ, обратимо экранируя их от ацетилхолина), который вводится внутривенно, а за 2–3 мин перед его применением для нивелирования побочных эффектов самого прозерина вводится атропин. Все это осложняет возможность их применения при отравлении ОФ. Кроме того, декураризация противопоказана при глубоком мышечном блоке и любом нарушении водно-электролитного баланса. А если действие прозерина кончается раньше, чем действие миорелаксанта, то может произойти рекураризация – возобновление миорелаксации из-за активации холинэстеразы. При одновременном применении диазепама с миорелаксантами увеличивается риск возникновения апноэ. Одно из наиболее серьезных осложнений при применении миорелаксантов, главным образом деполаризующих (сукцинилхолин), – злокачественная гипертермия, которая часто заканчивается летальным исходом [224–227]. Но даже в отсутствие летального исхода возможны такие осложнения, как миопатия, рабдомиолиз, аритмия, нарушения в системе гемостаза [227, 228]. Злокачественная гипертермия может возникать как один из сопутствующих или даже патогномоничных признаков злокачественного нейролептического синдрома через 12–13 дней после острого отравления ОФ с применением классической антидотной терапии, вклю-

чающей в себя атропин и реактиватор пралидоксим, и через 5–6 дней после восстановления уровня (активности) холинэстераз [229]. Само по себе отравление ОФ обычно обуславливает снижение температуры тела в первые дни после отравления, так что гипертермия является одним из возможных последствий не самого по себе острого отравления ОФ, но применяемом при остром отравлении атропином, т.е. типичной ятрогенной патологией [230, 231]. Атропин в сочетании с галоперидолом является базовым компонентом модели злокачественного нейрорептического синдрома на животных [232]. Такого рода ятрогенная патология лишь недавно стала предметом серьезных обсуждений в научной литературе [233]. В токсикологии органофосфатов это состояние практически не изучено, а вопрос о модификации антиточной терапии с учетом возможных последствий самой терапии даже не поставлен, т.к. главной задачей терапии острых отравлений была и остается выживаемость организма.

В более поздней работе лаборатории Deshpande представлены некоторые данные токсикологических экспериментов *in vivo* с применением POX и DFP в качестве токсикантов [178]. Блокада антагонистами RyR, такими как дантролен, карисбамат и леветирацетам, снижала обусловленное эпистатусом Ca^{2+} -плато и обеспечивала значительную нейропротекцию. Никаких, однако, коэффициентов защиты терапевтических комплексов с применением дантролена авторы не получили, да и задачи такой они как будто и не ставили. Дозировка ОФ в их экспериментах составляла 1.5 ЛД₅₀, атропин и пралидоксим вводили сразу после отравления, тогда как мидазолам (препарат короткого действия класса бензодиазепинов, аналог диазепамы) и другие компоненты терапии, в т.ч. дантролен, вводили через час после отравления, т.е. на фоне уже наблюдаемого эпистатуса. Чрезвычайно высокую дозу дантролена, 10 мг/кг, вводили крысам внутрибрюшинно в виде водного раствора, предварительно нагретого и обработанного в ультразвуковой бане (соникаторе). Особенности токсикологической модели авторы объясняют необходимостью имитации реальной обстановки, когда нет возможности оказания экстренной помощи, а медицинская бригада прибывает через час. Такое объяснение вряд ли может считаться приемлемым. Во-первых, введение атропина и пралидоксима в таком случае было бы невозможным, а если оно все-таки возможно, что тогда мешает одновременно ввести противосудорожные препараты и предотвратить развитие эпистатуса? Во-вторых, трудно себе представить использование соникатора бригадой скорой помощи в полевых условиях.

Противоэпилептический препарат леветирацетам является ингибитором белка SV2A синаптических везикул [234], ингибирует глутамат-индуцированную эксайтотоксичность [235], что может быть опосредовано ингибированием CICR в нейронах через RyR и IP3-рецепторы [236, 237].

Судороги и воспалительные процессы

В последние годы внимание стали уделять компонентам адьювантной терапии, направленным на предотвращение воспалительных реакций. Дело в том, что запуск эксайтотоксического каскада обычно сопряжен с воспалением и оксидативным стрессом, преимущественно в постсинаптических холинергических волокнах; это сопряжено с повышением экспрессии бета1-интегрин в пре- и постсинаптических холинергических и близлежащих глутаматергических волокнах, а также с активацией в них циклооксигеназы-2 (COX2) [181, 238]. Подсчет лейкоцитов у пациентов, пострадавших от острых отравлений ОФ, выявил очень высокие метрологические характеристики этого метода при прогнозировании смертности: чувствительность 60%, специфичность 76% и отрицательная прогностическая значимость 85% при количестве лейкоцитов более 12000/мкл, а также чувствительность 30%,

специфичность 95% и отрицательная прогностическая значимость 80% при количестве лейкоцитов более 15000/мкл [239]. Циклооксигеназа-1 (COX1) конститутивно экспрессирована во всем организме и участвует во многих физиологических функциях, включая поддержание целостности желудочно-кишечного тракта [240], тогда как COX2 активируется в ответ на повреждение или судороги, в том числе при остром отравлении ОФ [241, 242]. В модели на крысах показан позитивный результат применения TG6-10-1, селективного антагониста EP2 (рецептора простагландина E2), активация которого является следствием активации COX2. Введение шести однократных доз TG6-10-1 в течение 2–3 дней после отравления DFP ускоряет функциональное восстановление, ослабляет нейродегенерацию гиппокампа, нейровоспаление, глиоз, нарушение целостности ГЭБ и предотвращает когнитивный дефицит, не блокируя при этом сам эпистатус [181].

Одним из критериев целостности ГЭБ является его высокая селективность по отношению к белкам плазмы крови, в частности к альбумину. Когда целостность ГЭБ не нарушена, альбумин практически отсутствует в паренхиме головного мозга. Однако альбумин был обнаружен в коре головного мозга мышей через четыре дня после эпистатуса, вызванного пилокарпином [243–245]. Аналогично, повышение уровня альбумина примерно в четыре раза было выявлено в головном мозге крыс, пребывающих в состоянии эпистатуса после отравления DFP [181]. Однако пилокарпин не приводит к появлению альбумина в головном мозге мышей, нокаутных по COX2 в главных нейронах переднего мозга [244]. Введение TG6-10-1, антагониста EP2, через 4 и 24 ч после начала судорожного синдрома также предотвращает экстравазацию альбумина в кору головного мозга мышей [243].

В то же время применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) во время судорог оказалось неэффективным или даже вредным. Оказалось, что повышенные уровни простагландина E2 (PGE2) играют положительную роль сразу после судорог, вызванных ОФ, так что раннее ингибирование продукции PGE2 противопоказано [246]. После прекращения судорог ибупрофен, селективный ингибитор COX2 нимесулид и ингибитор фосфолипазы A2 (PLA-2) хинакрин частично эффективны в снижении маркеров воспаления головного мозга. Эти результаты свидетельствуют о том, что активация COX2 и рецепторы EP2 инициирует нарушение целостности ГЭБ, а предотвращение активации сигнального пути COX2/EP2 может быть перспективным средством контроля целостности ГЭБ.

РАЗРАБОТКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ ПОИСКА НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ СРЕДСТВ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Как было сказано выше, одна из наиболее сложных и в наименьшей степени решенных проблем – предупреждение отставленной патологии. Продолжительные судороги, развивающиеся при остром отравлении, обуславливают поражение миндалины, пириформной коры, гиппокампа, коры, таламуса и хвостатого ядра [247]. Эффективность применения противосудорожных препаратов зависит от многих факторов, а в случае даже небольшой передозировки наиболее популярных и в целом достаточно эффективных бензодиазепинов они могут усилить токсический эффект в токсикогенную фазу или привести к возобновлению судорог (эпистатус) в соматогенную фазу отравления. Менее популярный вальпроат может стать причиной идиосинкратического и/или токсического гепатита [248]. Вариантов, предлагаемых в качестве альтернативы бензодиазепинам и вальпроату, немного, порой они бывают довольно экзотичными, как, например, уретан в экспериментальной модели отравления ФОС на крысах [249], так что перспектива их использования для человека вызывает большие сомнения. Дело в том, что с точки зрения токсикологии ОФ главной биохимической особенностью грызунов, которую необходимо

принимать во внимание при изучении механизмов действия не только ФОС, но и карбаматов, к коим относится уретан, является наличие в плазме крови карбоксилэстеразной активности. В плазме крови человека, обезьян и полорогих парнокопытных (к коим относятся важнейшие сельскохозяйственные животные – коровы, овцы, козы) практически нет карбоксилэстераз (КЭ) [250]. Подавление активности КЭ плазмы крови грызунов может в значительной степени повысить адекватность экспериментальных моделей. Для этого иногда используют нокаутных (ES1–/–) мышей [251]. Нокаутные крысы, однако, не выведены вследствие технической сложности и дороговизны технологии. Применение специфических ингибиторов КЭ является гораздо более простым и доступным методом, который, однако, применялся в очень ограниченных масштабах: динамика возникновения оставленных последствий острого отравления ОФ на фоне подавления активности КЭ плазмы крови крыс практически не изучена. Более того, даже без предварительного подавления активности КЭ последствия острого отравления ОФ изучали в ограниченных временных интервалах и, как правило, с использованием небольшого перечня показателей [252]. Ранее мы разработали две токсикологические модели острого отравления крыс ФОС на примере РОХ с предварительным ингибированием КЭ эквитоксическими дозами самого РОХ (группа РОХ2х) и более специфического ингибитора карбоксилэстераз – 2-(*o*-крезил)-4Н-1,3,2-бензодиоксафосфорин-2-оксида (СВDP, группа СВРОХ) [253, 254].

В поисках средств предупреждения отставленной патологии в последнее время стали уделять внимание нутрицевтикам, биологически активным веществам природного происхождения, как правило, компонентам продуктов питания, действие которых проявляется не сразу, но при продолжительном приеме, иногда в составе так называемого функционального питания [255–257]. В экспериментах с ОФ установлены превентивные эффекты омега-3-полиненасыщенных жирных кислот [258], экстракта корня имбиря *Zingiber officinale* [259] и полифенолов *Parquetina nigrescens*, представителя семейства Кутровых [260]. Представляет интерес действие полифенолов декофеинизированного зеленого чая *Camellia sinensis* (ЭЗЧ) в силу его плейотропных эффектов посредством активации “сигнального хаба” PGC-1 α (коактиватор 1-альфа гамма-рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами) и различных изоформ PPAR (рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами), что позволяет использовать этот нутрицевтик в целях профилактики заболеваний, ускорения регенеративных процессов в спортивной медицине [261, 262], однако перспективы применения ЭЗЧ в токсикологии изучены очень слабо, а в токсикологии ФОС не изучены вообще. Трудности изучения эффектов нутрицевтиков частично обусловлены тем, что вещества фосфорорганической природы обладают различными токсикокинетическими характеристиками, а потому имеют различный спектр молекулярных и клеточных мишеней. Другая, более весомая причина состоит в отсутствие критериев диагностики на дальних сроках после отравления, когда уровень или активность холинэстераз не отличается от нормы, а дорогими химико-аналитическими методами, даже если они доступны, невозможно определить аддукты ОФ с белками крови. Развитие метаболизма дало некоторую надежду на решение проблемы диагностики на поздних стадиях интоксикации, однако сложность методологии и малодоступность инструментальной базы, наряду с неоднозначными и порой малопонятными для практического врача выводами существенно снижает уровень оптимизма [263]. Можно отметить общие тенденции изменения комплекса биохимических показателей: помимо холинэстераз крови, активность аминотрансфераз и γ -глутамилтрансферазы являются биохимическими маркерами интоксикации в течение первой недели после острого отравления высокотоксичными ФОС, тогда как уровень креатинина и мочевины можно рассматривать как неспецифические маркеры отравления на более позд-

них сроках [264]. Установлены изменения в показателях углеводного и жирового обмена крыс на разных сроках после отравления РОХ [253]. Комбинация отдельных показателей (биомаркеров) составляет комбинаторный биомаркер, который по сути является формализованным представлением некоего синдрома, для идентификации которого обычно применяют многопараметрический анализ [265]. Для определения паттерна показателей, составляющих комбинаторный биомаркер, требуется применение методов биоинформатики, которые еще нужно должным образом адаптировать для работы с многомерным пространством данных. Одной из задач наших исследований состояла в разработке алгоритма поиска новых комбинаторных биомаркеров, с помощью которых можно было бы определять эффективность ЭЗЧ (либо других немедикаментозных препаратов) в качестве профилактического средства, ускоряющего регенерацию организма крыс в экспериментальных моделях острого отравления РОХ с применением СВDP в качестве специфического ингибитора КЭ [266]. Мы оптимизировали предложенный ранее алгоритм поиска комбинаторных биомаркеров по методу ветвей и границ [267], что позволило не только повысить статистическую значимость межгрупповых и/или временных отличий, но и сформировать синдромальные комплексы за счет кластеризации физиолого-биохимических показателей. Последнее может послужить существенным дополнением методического или даже методологического характера к экспериментальным исследованиям, проводимым на разных видах животных, с последующей более адекватной интерпретацией полученных данных применительно к человеку (трансляционная медицина).

Детали и результаты эксперимента описаны ранее [266]. Здесь кратко отметим, что ЭЗЧ обуславливает снижение индексов атерогенности, а также позитивную динамику комбинаторных индексов за счет изменения уровней альбумина, триглицеридов, орозомукоида, мочевой кислоты, баланса клеток иммунной системы, способствуя регенерации организма после острого отравления РОХ. В общей сложности нами было получено 18 новых индексов с высоким уровнем чувствительности и специфичности, из которых достаточно подробно проанализированы два – С12 и С118. Индекс С118 имеет очень высокую чувствительность и максимальную специфичность (0.91 и 0.95 соответственно), его динамика позволяет говорить о мобилизации в группах отравленных животных гемопоэза и эритропоэза, иммуно- и эндотелиогенеза (хотя о последнем можно судить лишь по косвенным признакам), смещении баланса белок-синтезирующей функции печени в пользу липопротеинлипаз, баланса клеточного и гуморального, специфического и неспецифического звеньев иммунитета. У крыс, принимавших ЭЗЧ в составе спецкорма (стандартный гранулированный корм, в который ЭЗЧ внесен в качестве добавки при размельчении с последующим регранулированием), изменения индекса С118 более выражены по сравнению с крысами, принимавших обычный корм, а в группе РОХ2х + ЭЗЧ отличия от группы СВРОХ + ЭЗЧ имеют статистическую значимость на всех временных интервалах проведения исследований, что можно объяснить гепатотоксическим действием СВDP, специфического ингибитора КЭ, несколько снизившим регенеративный потенциал ЭЗЧ. Выбранная нами мультимаркерная стратегия поиска комбинаторных индексов с переводом их в цифровой формат повышает ценность экспериментов с крысами и другими видами лабораторных животных, т.к. по своей сути является интегративной, отражая как специфические, так и неспецифические для разных видов животных адаптационные или дезадаптационные изменения. Результаты данной работы могут внести вклад в дальнейшее развитие трансляционной медицины, а также выявить особенности функциональных взаимосвязей в экстремальных условиях у разных видов животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

При изучении механизмов и эффектов воздействия ОФ на организм человека и животных приходится иметь дело с совокупностью проблем, одни из которых давно являются, а другие могут стать самостоятельными научными дисциплинами на ближайшие годы. В первую очередь, это сугубо токсикологические проблемы антидотной терапии острых отравлений, диагностики и предупреждения отставленных последствий, аналитического поиска химических и биологических маркеров острого или хронического отравления. Кроме того, это проблемы из области “гражданской” медицины, такие как нарушения холинергической регуляции при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях, а также при некоторых пищевых отравлениях. Особое положение по отношению к первым двум категориям занимают проблемы экспериментальной биологии и трансляционной медицины, суть которых состоит в разработке новых и адекватном использовании имеющихся экспериментальных моделей *in silico*, *in vitro*, *in vivo* с тем, чтобы минимизировать использование животных и более эффективно “транслировать” полученные данные в область практической медицины. Лейтмотивом работ в этой области может послужить фрагмент названия одной из ранних публикаций: “человек не есть большая крыса” [268].

В предыдущих разделах были рассмотрены четыре основных варианта развития патологических отклонений в результате нейротоксического действия ОФ: холинергический синдром, промежуточный синдром, ОФИП и ХФР. Первые три из них в значительной степени зависят от тяжести отравления, так что уже по этой причине разработке антидотной терапии уделялось и продолжает уделяться большое внимание в научных исследованиях. В то же время наметился определенный кризис на пути поиска более эффективных препаратов или терапевтических комплексов, особенно в части предупреждения оставленной патологии, развивающейся в случае выживания организма при остром отравлении сублетальными или даже летальными дозами яда с последующим применением средств терапии и проведением реанимационных мероприятий. На наш взгляд, такое состояние дел обусловлено двумя причинами. Первая – пробелы в понимании механизмов взаимодействия ОФ не с основными мишенями – холинэстеразами (в первую очередь и главным образом с АХЭ), а с мишенями вторичными, на этапе, предшествующем их взаимодействию с АХЭ. Т.е. это элемент токсикокинетики ОФ. Вторая причина – это пробелы в понимании молекулярно-клеточных механизмов развития оставленной патологии, это уже важнейший элемент токсикодинамики. В значительной степени решение проблем “второго рода” связано с выяснением роли эндотелия в развитии как эпистатуса, так и отдаленных нейродегенеративных заболеваний.

Изучение препаратов природного происхождения, способствующих восстановлению организма при острых отравлениях бытовыми и промышленными токсикантами, является задачей не только токсикологии, но также информатики как важнейшего инструмента развития методологии системного анализа. Для решения задач поиска новых биомаркеров в качестве основной эвристики мы применили принципы аналитической комбинаторики и разработали алгоритм поиска комбинаторных биомаркеров по методу ветвей и границ, который включает в себя четыре основных этапа и реализован на языке Python. Это позволило повысить статистическую значимость межгрупповых и/или временных отличий, сформировать синдромальные комплексы за счет кластеризации физиолого-биохимических показателей. Последнее может послужить существенным дополнением к экспериментальным исследованиям, проводимым на разных видах животных, с последующей более адекватной интерпретацией полученных данных применительно к человеку.

Что касается решения проблем “первого рода”, эффективность существующей антидотной, симптоматической и профилактической терапии можно повысить за счет усиления детоксикации ОФ на первом этапе поступления яда в организм — в кровеносном русле; это позволит уменьшить токсическое действие ОФ на АХЭ нервно-мышечных и нейрональных синапсов и избежать отставленных эффектов отравления. В настоящее время исследования, связанные с разработкой средств детоксикации ОФ на первом этапе поступления яда в организм, направлены в основном на получение рекомбинантных биочистильщиков: бутирилхолинэстеразы для стехиометрического и параоксоназы для каталитического взаимодействия с ОФ [269–271]. Несмотря на огромные затраты, связанные с разработкой биочистильщиков, перспективы получения на их основе эффективных и применимых на практике средств антидотной терапии весьма туманны, поскольку для достижения желаемого эффекта требуется существенная “перекройка” ферментов на атомарном уровне [272, 273]. Высокоаффинное связывание ОФ в кровеносном русле можно также обеспечить с помощью ДНК- или РНК-аптамеров, представляющих собой короткие нити олигонуклеотидов [274]. Основная сложность в подборе аптамеров к ОФ состоит в том, что молекулы этих токсических веществ часто имеют схожую структуру. Это затрудняет выбор аптамера, который не просто хорошо связывает молекулу ОФ, но связывает ее с высокой специфичностью [275, 276]. Существуют и трудности в методологии, связанные с тем, что молекула аптамера в разы больше, чем молекула отравляющего вещества. Что касается возможности направленного воздействия на альбумин для усиления терапии отравления ОФ, основные преимущества этого подхода следующие: 1) альбумин является основным транспортным белком крови и его концентрация в плазме крайне высока, 2) трехмерная структура альбумина достаточно лабильна и легко подвержена аллостерической модуляции, 3) альбумин может связывать практически все биоактивные вещества, а влиять на его активность можно доступными и дешевыми соединениями.

До недавнего времени альбумин не был в поле зрения токсикологов и фармакологов, занимающихся вопросами токсикологии органофосфатов. Было известно, что распределение ОФ по органам и тканям организма хорошо коррелирует (0.8) с их коэффициентами распределения (LogP) [277], но при этом основным “депо” ОФ с высоким LogP в крови считались эритроциты [278]. Однако наши данные свидетельствуют о высокой степени сродства ОФ к белкам плазмы крови [279]. Результаты предварительных расчетов *in silico* и экспериментов *in vitro* позволяют сделать вывод о том, что с помощью эндогенных и экзогенных лигандов альбумина возможно регулировать эффективность взаимодействия альбумина с ОФ. Другой вопрос, что в условиях *in vivo* качество этой модуляции зависит от многих факторов и не в последнюю очередь от количественного соотношения модуляторов и ОФ. Наши данные позволяют предположить, что позитивный результат с точки зрения выживания при остром отравлении ОФ можно получить лишь в случае менее токсичных ОФ с более высокой аффинностью к альбумину. Например, меньшая токсичность одних ОФ по сравнению с другими может быть связана не только с меньшей ингибиторной активностью в отношении холинэстераз, но также с повышенной аффинностью к сайтам Садлоу альбумина [280].

Кроме того, недостаточно изучено влияние воспалительных процессов на развитие как острой интоксикации, так и оставленной патологии. С одной стороны, обратимые ингибиторы АХЭ (донепезил, галантамин, гуперзин, неостигмин, пиридостигмин) в нетоксических дозах обуславливают повышение уровня ацетилхолина, который не только повышает холинергический статус организма, но также иммунный и противовоспалительный потенциал при БА, миастении и ряде других [281]. С другой стороны, тяжелая интоксикация самыми разными препаратами, в том числе органофосфатами, обычно сопровождается развитием воспалительного

и оксидативного стресса, рекрутингом лейкоцитов, а также активацией протеаз, усилением катаболических процессов, дисбактериозом и, как следствие, развитием гипераммониемии, обусловленной интенсификацией поступления аммиака из желудочно-кишечного тракта в бассейн каудальной полой вены в обход печени (трансперитонеальная диффузия) и отставанием синтеза глутамина и мочевины в печени от поступления аммиака в бассейн воротной вены [282–285]. Увеличение пула аммиака в просвете пищеварительного тракта и плазме крови отягощает интоксикацию и “обогащает” ее проявления симптомами острого отравления солями аммония. 15 лет назад в лаборатории Виноградова был открыт феномен усиления ионами аммония генерации пероксида водорода в митохондриях [286]. Таким образом, гиперактивация клеточного звена иммунной системы, оксидативный стресс и гипераммониемия являются компонентами танатогенеза при острой интоксикации ОФ. В связи с этим при разработке более эффективного антидотного комплекса необходимо использовать адьюванты, т.е. вспомогательные компоненты, которые не только могут повысить индекс защиты базового комплекса, но и ускорить регенерацию, обеспечить полноту терапевтического эффекта. Ранее мы предположили, что основными компонентами адьювантной терапии может стать блокатор риаудиновых рецепторов дантролен в сочетании с противовоспалительным препаратом гидрокортизоном, известным глюкокортикостероидом с выраженным быстродействующим противовоспалительным, антиэкссудативным (противоотечным), десенсибилизирующим (антиаллергическим), иммунодепрессивным, противошоковым и антитоксическим действием [287]. Несмотря на возможные осложнения, отмеченные при использовании гидрокортизона и других глюкокортикоидов в терапии ряда критических состояний (например, геморрагический шок, черепно-мозговая травма), особенно в ветеринарной практике, анализ таких случаев свидетельствует о всегда существующей вероятности ятрогенных последствий в случае применения препаратов без должного учета их плейотропного действия [288]. В то же время имеются примеры разумного сочетания глюкокортикоидов с, казалось бы, “нейтральными” витаминами, результатом чего стало существенное повышение терапевтической эффективности глюкокортикоидов благодаря выявленным эффектам синергизма или потенцирования [289]. К числу базовых компонентов адьювантной терапии, безусловно, можно отнести диазепам, известный транквилизатор анксиолитического, седативного, противосудорожного и центрального миорелаксирующего действия. В поисках возможного “усилителя” центрального или миорелаксирующего эффекта, помимо дантролена, был использован мидокалм, который показан к применению при таких заболеваниях, как спинномозговые и церебральные параличи, сопровождающиеся мышечным спазмом и контрактурой конечностей, при экстрапирамидных расстройствах (постэнцефалический и атеросклеротический паркинсонизм), при эпилепсии, энцефалопатии сосудистого генеза и некоторых других состояниях или заболеваниях. Каптоприл, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, экспрессируемого эндотелиальными клетками (преимущественно в легких), также вошел в число возможных компонентов комплексной адьювантной терапии, как на основании собственных данных о его эффективности при критических состояниях токсического генеза, так и данных зарубежных авторов, свидетельствующих о способности каптоприла снижать вероятность желудочковых фибрилляций и интенсивность воспалительных реакций [290, 291]. ТАК-242 – относительно новый препарат, механизм действия которого состоит в блокаде Toll-подобных рецепторов 4-го типа, экспрессируемых, в том числе, клетками эндотелия. Его эффективность в терапии септических состояний весьма противоречива, хотя существует возможность его применения в комплексной терапии менее генерализованных воспалительных заболеваний и инсулиновой резистентности [292, 293].

Эти принципы и подходы системного характера выходят далеко за рамки собственно токсикологических исследований, так как полученные данные могут оказаться весьма полезными при разработке новых или модификации существующих средств профилактики/терапии известных нейродегенеративных заболеваний, развивающихся с возрастом вне всякой связи с воздействием органофосфатов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов исследований.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, проект № 22-15-00155.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

ВКЛАД АВТОРОВ

Идея работы (Н.В.Г. и П.В.А.), сбор и обработка данных литературы (Н.В.Г., Д.А.Б. и П.В.А.), написание и редактирование манускрипта (Н.В.Г., Д.А.Б. и П.В.А.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Perez-Fernandez C, Flores P, Sánchez-Santed F* (2019) A Systematic Review on the Influences of Neurotoxicological Xenobiotic Compounds on Inhibitory Control. *Front Behav Neurosci* 13: 139. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00139>
2. *Neylon J, Fuller JN, van der Poel C, Church JE, Dworkin S* (2022) Organophosphate Insecticide Toxicity in Neural Development, Cognition, Behaviour and Degeneration: Insights from Zebrafish. *J Dev Biol* 10(4): 49. <https://doi.org/10.3390/jdb10040049>
3. *Jokanović M* (2018) Neurotoxic effects of organophosphorus pesticides and possible association with neurodegenerative diseases in man: A review. *Toxicology* 410: 125–131. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.09.009>
4. *Karimani A, Ramezani N, Afkhami Goli A, Nazem Shirazi MH, Nourani H, Jafari AM* (2021) Subchronic neurotoxicity of diazinon in albino mice: Impact of oxidative stress, AChE activity, and gene expression disturbances in the cerebral cortex and hippocampus on mood, spatial learning, and memory function. *Toxicol Rep* 8: 1280–1288. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2021.06.017>
5. *Zhang HY, Wang C, Li HS* (2021) Effect of organophosphate pesticides poisoning on cognitive impairment. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* 39(4): 313–316. (In Chinese). <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121094-20200325-00161>
6. *Roe K* (2022) An Alternative Explanation for Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease Initiation from Specific Antibiotics, Gut Microbiota Dysbiosis and Neurotoxins. *Neurochem Res* 47(3): 517–530. <https://doi.org/10.1007/s11064-021-03467-y>
7. *Jokanović M, Oleksak P, Kuca K* (2023) Multiple neurological effects associated with exposure to organophosphorus pesticides in man. *Toxicology* 484: 153407. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2022.153407>
8. *Eddleston M, Juszczak E, Buckley NA, Senarathna L, Mohamed F, Dissanayake W, Hittarage A, Azher S, Jegannathan K, Jayamanne S, Sheriff MR, Warrell DA, Ox-Col Poisoning Study collaborators* (2008) Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet* 371(9612): 579–587. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60270-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60270-6)
9. *Jokanović M, Antonijević B, Vučinić S* (2010) Epidemiological studies of anticholinesterase pesticide poisoning in Serbia. In: Satoh T, Gupta RC (eds) *Anticholinesterase Pesticides: Metab-*

- olism, Neurotoxicity and Epidemiology. John Wiley & Sons. Hoboken, New Jersey. US. 481–494. <https://doi.org/10.1002/9780470640500.ch35>
10. Куценко СА (2004) Основы токсикологии. Санкт-Петербург. Фолиант. [*Kutsenko SA* (2004) *Fundamentals of toxicology*. Saint Petersburg. Foliant. (In Russ)].
 11. McDonough JH Jr, Shih TM (1997) Neuropharmacological mechanisms of nerve agent-induced seizure and neuropathology. *Neurosci Biobehav Rev* 21(5): 559–579. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(96\)00050-4](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(96)00050-4)
 12. Tattersall J (2009) Seizure activity post organophosphate exposure. *Front Biosci (Landmark Ed)* 14(10): 3688–36711. <https://doi.org/10.2741/3481>
 13. DeLorenzo RJ, Kirmani B, Deshpande LS, Jakkampudi V, Towne AR, Waterhouse E, Garnett L, Ramakrishnan V (2009) Comparisons of the mortality and clinical presentations of status epilepticus in private practice community and university hospital settings in Richmond, Virginia. *Seizure* 18: 405–411. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2009.02.005>
 14. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH (2015) A definition and classification of status epilepticus—Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 56(10): 1515–1523. <https://doi.org/10.1111/epi.13121>
 15. Ben Abraham R, Rudick V, Weinbroum AA; Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Tel Aviv Sourasky Medical Center and the Sackler Faculty of Medicine (2002) Practical guidelines for acute care of victims of bioterrorism: conventional injuries and concomitant nerve agent intoxication. *Anesthesiology* 97(4): 989–1004. <https://doi.org/10.1097/0000542-200210000-00035>
 16. Rosman Y, Eisenkraft A, Milk N, Shiyovich A, Ophir N, Shrot S, Kreiss Y, Kassirer M (2014) Lessons learned from the Syrian sarin attack: evaluation of a clinical syndrome through social media. *Ann Intern Med* 160(9): 644–648. <https://doi.org/10.7326/M13-2799>
 17. Deshpande LS, DeLorenzo RJ, Churn SB, Parsons JT (2020) Neuronal-Specific Inhibition of Endoplasmic Reticulum Mg^{2+}/Ca^{2+} ATPase Ca^{2+} Uptake in a Mixed Primary Hippocampal Culture Model of Status Epilepticus. *Brain Sci* 10(7): 438. <https://doi.org/10.3390/brainsci10070438>
 18. Blair RE, Hawkins E, Pinchbeck LR, DeLorenzo RJ, Deshpande LS (2023) Chronic epilepsy and mossy fiber sprouting following organophosphate-induced status epilepticus in rats. *J Pharmacol Exp Ther JPET-AR-2023-001739*. <https://doi.org/10.1124/jpet.123.001739>
 19. Worek F, Thiermann H, Szynicz L, Eyer P (2004) Kinetic analysis of interactions between human acetylcholinesterase, structurally different organophosphorus compounds and oximes. *Biochem Pharmacol* 68(11): 2237–2248. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2004.07.038>
 20. Watson A, Opreko D, Young RA, Hauschild V, King J and Bakshi K (2015) Organophosphate Nerve Agents. In: Gupta RC (ed) *Handbook of the Toxicology of Chemical Warfare Agents*, 2nd ed. Acad Press/Elsevier. Amsterdam. 111–130.
 21. Reddy SD, Reddy DS (2015) Midazolam as an anticonvulsant antidote for organophosphate intoxication—A pharmacotherapeutic appraisal. *Epilepsia* 56(6): 813–821. <https://doi.org/10.1111/epi.12989>
 22. Reddy SD, Younus I, Clossen BL, Reddy DS (2015) Antiseizure Activity of Midazolam in Mice Lacking δ -Subunit Extrasynaptic GABA(A) Receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 353(3): 517–528. <https://doi.org/10.1124%2Fjpet.114.222075>
 23. Faro LRF, Fajardo D, Durán R, Alfonso M (2018) Characterization of acute intrastriatal effects of paraoxon on in vivo dopaminergic neurotransmission using microdialysis in freely moving rats. *Toxicol Lett* 299: 124–128. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.09.017>
 24. Scheffel C, Niessen KV, Rappenglück S, Wanner KT, Thiermann H, Worek F, Seeger T (2018) Counteracting desensitization of human $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptors with bispyridinium compounds as an approach against organophosphorus poisoning. *Toxicol Lett* 293: 149–156. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.12.005>
 25. John M, Oommen A, Zachariah A (2003) Muscle injury in organophosphorus poisoning and its role in the development of intermediate syndrome. *Neurotoxicology* 24(1): 43–53. [https://doi.org/10.1016/s0161-813x\(02\)00111-0](https://doi.org/10.1016/s0161-813x(02)00111-0)
 26. Abdollahi M, Karami-Mohajeri S (2012) A comprehensive review on experimental and clinical findings in intermediate syndrome caused by organophosphate poisoning. *Toxicol Appl Phar*

- macol 258(3): 309–314.
<https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.11.014>
27. *Yang CC, Deng JF* (2007) Intermediate syndrome following organophosphate insecticide poisoning. *J Chin Med Assoc* 70(11): 467–472.
[https://doi.org/10.1016/S1726-4901\(08\)70043-1](https://doi.org/10.1016/S1726-4901(08)70043-1)
 28. *Balali-Mood M, Saber H* (2012) Recent advances in the treatment of organophosphorous poisonings. *Iran J Med Sci* 37(2): 74–91.
 29. *Patil G, Murthy N, Nikhil M* (2016) Contributing Factors for Morbidity and Mortality in Patients with Organophosphate Poisoning on Mechanical Ventilation: A Retrospective Study in a Teaching Hospital. *J Clin Diagn Res* 10(12): UC18–UC20.
<https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/22116.9038>
 30. *Myers GJ, Wegner J* (2017) Endothelial Glycocalyx and Cardiopulmonary Bypass. *J Extra Corpor Technol* 49(3): 174–181.
 31. *Perrin RM, Harper SJ, Bates DO* (2007) A role for the endothelial glycocalyx in regulating microvascular permeability in diabetes mellitus. *Cell Biochem Biophys* 49(2): 65–72.
<https://doi.org/10.1007/s12013-007-0041-6>
 32. *Yilmaz M, Sebe A, Ay MO, Gumusay U, Topal M, Atli M, Icme F, Satar S* (2013) Effectiveness of therapeutic plasma exchange in patients with intermediate syndrome due to organophosphate intoxication. *Am J Emerg Med* 31(6): 953–957.
<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2013.03.016>
 33. *Ковражкина ЕА* (2013) Аксональные полинейропатии: патогенез и лечение. *Журн неврол психиатр им СС Корсакова* 113(6): 22–25. [*Kovrazhkina EA* (2015) Axonal polyneuropathies: pathogenesis and treatment. *Zh Nevrol Psikhiatr im SS Korsakova* 113(6): 22–25. (In Russ)].
 34. *Goncharov NV, Nadeev AD, Jenkins RO, Avdonin PV* (2017) Markers and Biomarkers of Endothelium: When Something Is Rotten in the State. *Oxid Med Cell Longev* 2017: 9759735.
<https://doi.org/10.1155/2017/9759735>
 35. *Kobayashi S, Okubo R, Ugawa Y* (2017) Delayed Polyneuropathy Induced by Organophosphate Poisoning. *Intern Med* 56(14): 1903–1905.
<https://doi.org/10.2169/internalmedicine.56.7921>
 36. *Lotti M* (1991) The pathogenesis of organophosphate polyneuropathy. *Crit Rev Toxicol* 21(6): 465–487.
<https://doi.org/10.3109/10408449209089884>
 37. *Johnson MK* (1990) Organophosphates and delayed neuropathy—is NTE alive and well? *Toxicol Appl Pharmacol* 102(3): 385–399.
[https://doi.org/10.1016/0041-008x\(90\)90036-t](https://doi.org/10.1016/0041-008x(90)90036-t)
 38. *Chang PA, Wu YJ* (2010) Neuropathy target esterase: an essential enzyme for neural development and axonal maintenance. *Int J Biochem Cell Biol* 42(5): 573–575.
<https://doi.org/10.1016/j.biocel.2009.12.007>
 39. *Read DJ, Li Y, Chao MV, Cavanagh JB, Glynn P* (2009) Neuropathy target esterase is required for adult vertebrate axon maintenance. *J Neurosci* 29(37): 11594–11600.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3007-09.2009>
 40. *Song F, Xie K* (2012) Calcium-dependent neutral cysteine protease and organophosphate-induced delayed neuropathy. *Chem Biol Interact* 200(2–3): 114–118.
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2012.10.001>
 41. *Lotti M, Moretto A* (2005) Organophosphate-induced delayed polyneuropathy. *Toxicol Rev* 24(1): 37–49.
<https://doi.org/10.2165/00139709-200524010-00003>
 42. *Peraica M, Capodicasa E, Moretto A, Lotti M* (1993) Organophosphate polyneuropathy in chicks. *Biochem Pharmacol* 45(1): 131–135.
[https://doi.org/10.1016/0006-2952\(93\)90385-a](https://doi.org/10.1016/0006-2952(93)90385-a)
 43. *Richardson RJ, Fink JK, Glynn P, Hufnagel RB, Makhaeva GF, Wijeyesakere SJ* (2020) Neuropathy target esterase (NTE/PNPLA6) and organophosphorus compound-induced delayed neurotoxicity (OPIDN). *Adv Neurotoxicol* 4: 1–78.
<https://doi.org/10.1016/bs.ant.2020.01.001>
 44. *Ray DE, Richards PG* (2001) The potential for toxic effects of chronic, low-dose exposure to organophosphates. *Toxicol Lett* 120(1–3): 343–351.
[https://doi.org/10.1016/s0378-4274\(01\)00266-1](https://doi.org/10.1016/s0378-4274(01)00266-1)
 45. *London L, Flisher AJ, Wesseling C, Mergler D, Kromhout H* (2005) Suicide and exposure to organophosphate insecticides: cause or effect? *Am J Ind Med* 47(4): 308–321.
<https://doi.org/10.1002/ajim.20147>

46. *Rohlman DS, Anger WK, Lein PJ* (2011) Correlating neurobehavioral performance with biomarkers of organophosphorous pesticide exposure. *Neurotoxicology* 32(2): 268–276. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2010.12.008>
47. *Kori RK, Singh MK, Jain AK, Yadav RS* (2018) Neurochemical and Behavioral Dysfunctions in Pesticide Exposed Farm Workers: A Clinical Outcome. *Indian J Clin Biochem* 33(4): 372–381. <https://doi.org/10.1007/s12291-018-0791-5>
48. *Riddle JR, Brown M, Smith T, Ritchie EC, Brix KA, Romano J* (2003) Chemical warfare and the Gulf War: a review of the impact on Gulf veterans' health. *Mil Med* 168(8): 606–613.
49. *Khan N, Kennedy A, Cotton J, Brumby S* (2019) A Pest to Mental Health? Exploring the Link between Exposure to Agrichemicals in Farmers and Mental Health. *Int J Environ Res Public Health* 16(8): 1327. <https://doi.org/10.3390/ijerph16081327>
50. *Voorhees JR, Rohlman DS, Lein PJ, Pieper AA* (2017) Neurotoxicity in Preclinical Models of Occupational Exposure to Organophosphorus Compounds. *Front Neurosci* 10: 590. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00590>
51. *Trojsi F, Monsurrò MR, Tedeschi G* (2013) Exposure to environmental toxicants and pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis: state of the art and research perspectives. *J Mol Sci* 14(8): 15286–15311. <https://doi.org/10.3390/ijms140815286>
52. *Sánchez-Santed F, Colomina MT, Herrero Hernández E* (2016) Organophosphate pesticide exposure and neurodegeneration. *Cortex* 74: 417–426. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.10.003>
53. *Costa LG* (2018) Organophosphorus Compounds at 80: Some Old and New Issues. *Toxicol Sci* 162(1): 24–35. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx266>
54. *de Araujo Furtado M, Rossetti F, Chanda S, Yourick D* (2012) Exposure to nerve agents: from status epilepticus to neuroinflammation, brain damage, neurogenesis and epilepsy. *Neurotoxicology* 33(6): 1476–1490. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2012.09.001>
55. *Mudyanselage AW, Wijamunige BC, Kocon A, Carter WG* (2023) Differentiated Neurons Are More Vulnerable to Organophosphate and Carbamate Neurotoxicity than Undifferentiated Neurons Due to the Induction of Redox Stress and Accumulate Oxidatively-Damaged Proteins. *Brain Sci* 13(5): 728. <https://doi.org/10.3390/brainsci13050728>
56. *Horke S, Witte I, Wilgenbus P, Krüger M, Strand D, Förstermann U* (2007) Paraoxonase-2 reduces oxidative stress in vascular cells and decreases endoplasmic reticulum stress-induced caspase activation. *Circulation* 115(15): 2055–2064. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.681700>
57. *Ebert J, Wilgenbus P, Teiber JF, Jurk K, Schwierczek K, Döhrmann M, Xia N, Li H, Spiecker L, Ruf W, Horke S* (2018) Paraoxonase-2 regulates coagulation activation through endothelial tissue factor. *Blood* 131(19): 2161–2172. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-807040>
58. *Lee PC, Rhodes SL, Sinsheimer JS, Bronstein J, Ritz B* (2013) Functional paraoxonase 1 variants modify the risk of Parkinson's disease due to organophosphate exposure. *Environ Int* 56: 42–47. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.03.004>
59. *Zuin M, Rosta V, Trentini A, Bosi C, Zuliani G, Cervellati C* (2023) Paraoxonase 1 activity in patients with Alzheimer disease: Systematic review and meta-analysis. *Chem Biol Interact* 382: 110601. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2023.110601>
60. *Teodoro M, Briguglio G, Fenga C, Costa C* (2019) Genetic polymorphisms as determinants of pesticide toxicity: Recent advances. *Toxicol Rep* 6: 564–570. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2019.06.004>
61. *Gavaghan H* (1994) NIH panel rejects Persian Gulf syndrome. *Nature* 369(6475): 8. <https://doi.org/10.1038/369008a0>
62. *Reddy DS, Wu X, Singh T, Neff M* (2023) Experimental Models of Gulf War Illness, a Chronic Neuropsychiatric Disorder in Veterans. *Curr Protoc* 3(3): e707. <https://doi.org/10.1002/cpz1.707>
63. *Ribeiro ACR, Deshpande LS* (2021) A review of pre-clinical models for Gulf War Illness. *Pharmacol Ther* 228: 107936. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107936>
64. *Phillips KF, Deshpande LS* (2018) Chronic Neurological Morbidities and Elevated Hippocampal Calcium Levels in a DFP-Based Rat Model of Gulf War Illness. *Mil Med* 183(suppl_1):

- 552–555.
<https://doi.org/10.1093/milmed/usx148>
65. *Phillips KF, Deshpande LS* (2020) Calcium Hypothesis of Gulf War Illness: Role of Calcium Ions in Neurological Morbidities in a DFP-Based Rat Model for Gulf War Illness. *Neurosci Insights* 15: 2633105520979841.
<https://doi.org/10.1177/2633105520979841>
66. *Phillips KF, Santos E, Blair RE, Deshpande LS* (2019) Targeting Intracellular Calcium Stores Alleviates Neurological Morbidities in a DFP-Based Rat Model of Gulf War Illness. *Toxicol Sci* 169(2): 567–578.
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfz070>
67. *Zhu J, Hawkins E, Phillips K, Deshpande LS* (2020) Assessment of Ketamine and Its Enantiomers in an Organophosphate-Based Rat Model for Features of Gulf War Illness. *Int J Environ Res Public Health* 17(13): 4710.
<https://doi.org/10.3390/ijerph17134710>
68. *Ribeiro ACR, Jahr FM, Hawkins E, Kronfol MM, Younis RM, McClay JL, Deshpande LS* (2021) Epigenetic histone acetylation and Bdnf dysregulation in the hippocampus of rats exposed to repeated, low-dose diisopropylfluorophosphate. *Life Sci* 281: 119765.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119765>
69. *Slevin E, Koyama S, Harrison K, Wan Y, Klaunig JE, Wu C, Shetty AK, Meng F* (2023) Dysbiosis in gastrointestinal pathophysiology: Role of the gut microbiome in Gulf War Illness. *J Cell Mol Med* 27(7): 891–905.
<https://doi.org/10.1111/jcmm.17631>
70. *Burzynski HE, Ayala KE, Frick MA, Dufala HA, Woodruff JL, Macht VA, Eberl BR, Hollis F, McQuail JA, Grillo CA, Fadel JR, Reagan LP* (2023) Delayed cognitive impairments in a rat model of Gulf War Illness are stimulus-dependent. *Brain Behav Immun* 113: 248–258.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.07.003>
71. *Ribeiro ACR, Hawkins E, Jahr FM, McClay JL, Deshpande LS* (2022) Repeated exposure to chlorpyrifos is associated with a dose-dependent chronic neurobehavioral deficit in adult rats. *Neurotoxicology* 90: 172–183.
<https://doi.org/10.1016/j.neuro.2022.03.011>
72. *Cassereau J, Ferré M, Chevrollier A, Codron P, Verny C, Homedan C, Lenaers G, Procaccio V, May-Panloup P, Reynier P* (2017) Neurotoxicity of Insecticides. *Curr Med Chem* 24(27): 2988–3001.
<https://doi.org/10.2174/0929867324666170526122654>
73. *Dolgacheva LP, Zinchenko VP, Goncharov NV* (2022) Molecular and Cellular Interactions in Pathogenesis of Sporadic Parkinson Disease. *Int J Mol Sci* 23(21): 13043.
<https://doi.org/10.3390/ijms232113043>
74. *Li X, Feng X, Sun X, Hou N, Han F, Liu Y* (2022) Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2019. *Front Aging Neurosci* 14: 937486.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.937486>
75. *Soria Lopez JA, González HM, Léger GC* (2019) Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol* 167: 231–255.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3>
76. *Mantzavinos V, Alexiou A* (2017) Biomarkers for Alzheimer's Disease Diagnosis. *Curr Alzheimer Res* 14(11): 1149–1154.
<https://doi.org/10.2174/1567205014666170203125942>
77. *Brimijoin S, Chen VP, Pang YP, Geng L, Gao Y* (2016) Physiological roles for butyrylcholinesterase: A BChE-ghrelin axis. *Chem Biol Interact* 259(Pt B): 271–275.
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.02.013>
78. *Prince M, Guerchet M, Prina M* (2015) The Epidemiology and Impact of Dementia-Current State and Future Trends. WHO Thematic Briefing. Geneva: World Health Organization. <https://hal.science/hal-03517019>. Accessed 03 Sep 2023
79. *Lushchekina SV, Masson P* (2020) Slow-binding inhibitors of acetylcholinesterase of medical interest. *Neuropharmacology* 177: 108236.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108236>
80. *García-Morales V, González-Acedo A, Melguizo-Rodríguez L, Pardo-Moreno T, Costela-Ruiz VJ, Montiel-Troya M, Ramos-Rodríguez JJ* (2021) Current Understanding of the Physiopathology, Diagnosis and Therapeutic Approach to Alzheimer's Disease. *Biomedicines* 9(12): 1910.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines9121910>
81. *Mielke MM, Leoutsakos JM, Corcoran CD, Green RC, Norton MC, Welsh-Bohmer KA, Tschanz JT, Lyketsos CG* (2012) Effects of Food and Drug Administration-approved medications for Alzheimer's disease on clinical progression. *Alzheimers Dement* 8(3): 180–187.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.02.011>

82. *Tricco AC, Ashoor HM, Soobiah C, Rios P, Veroniki AA, Hamid JS, Ivory JD, Khan PA, Yazdi F, Ghassemi M, Blondal E, Ho JM, Ng CH, Hemmelgarn B, Majumdar SR, Perrier L, Straus SE* (2017) Comparative effectiveness and safety of cognitive enhancers for treating Alzheimer's disease: systematic review and network metaanalysis. *J Am Geriatr Soc* 66(1): 170–178. <https://doi.org/10.1111/jgs.15069>
83. *Ali TB, Schleret TR, Reilly BM, Chen WY, Abagyan R* (2015) Adverse effects of cholinesterase inhibitors in dementia, according to the pharmacovigilance databases of the United-States and Canada. *PLoS One* 10(12): e0144337. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144337>
84. *Mohammad D, Chan P, Bradley J, Lanctôt K, Herrmann N* (2017) Acetylcholinesterase inhibitors for treating dementia symptoms – a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf* 16(9): 1009–1019. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1351540>
85. *Pourmand A, Shay C, Redha W, Aalam A, Mazer-Amirshahi M* (2017) Cholinergic symptoms and QTc prolongation following donepezil overdose. *Am J Emerg Med* 35: 1386.e1–1386.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.06.044>
86. *Suzuki Y, Kamijo Y, Yoshizawa T, Fujita Y, Usui K, Kishino T* (2017) Acute cholinergic syndrome in a patient with mild Alzheimer's type dementia who had applied a large number of rivastigmine transdermal patches on her body. *Clin Toxicol (Phila)* 55(9): 1008–1010. <https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1329536>
87. *Brimijoin S, Koenigsberger C* (1999) Cholinesterases in neural development: new findings and toxicologic implications. *Environ Health Perspect* 107 Suppl 1(Suppl 1): 59–64. <https://doi.org/10.1289/ehp.99107s159>
88. *Rees TM, Berson A, Sklan EH, Younkin L, Younkin S, Brimijoin S, Soreq H* (2005) Memory deficits correlating with acetylcholinesterase splice shift and amyloid burden in doubly transgenic mice. *Curr Alzheimer Res* 2(3): 291–300. <https://doi.org/10.2174/1567205054367847>
89. *Rees T, Hammond PI, Soreq H, Younkin S, Brimijoin S* (2003) Acetylcholinesterase promotes beta-amyloid plaques in cerebral cortex. *Neurobiol Aging* 24(6): 777–787. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(02\)00230-0](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00230-0)
90. *Dickerson TJ, Beuscher AE, 4th, Rogers CJ, Hixon MS, Yamamoto N, Xu Y, Olson AJ, Janda KD* (2005) Discovery of acetylcholinesterase peripheral anionic site ligands through computational refinement of a directed library. *Biochemistry* 44: 14845–14853. <https://doi.org/10.1021/bi051613x>
91. *Pope CN, Brimijoin S* (2018) Cholinesterases and the fine line between poison and remedy. *Biochem Pharmacol* 153: 205–216. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.01.044>
92. *Nordberg A, Svensson AL* (1998) Cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease: a comparison of tolerability and pharmacology. *Drug Saf* 19(6): 465–480. <https://doi.org/10.2165/00002018-199819060-00004>
93. *Kryger G, Silman I, Sussman JL* (1999) Structure of acetylcholinesterase complexed with E2020 (Aricept): implications for the design of new anti-Alzheimer drugs. *Structure* 7(3): 297–307. [https://doi.org/10.1016/s0969-2126\(99\)80040-9](https://doi.org/10.1016/s0969-2126(99)80040-9)
94. *Lane M, Carter D, Pescrille JD, Aracava Y, Fawcett WP, Basinger GW, Pereira EFR, Albuquerque EX* (2020) Oral Pretreatment with Galantamine Effectively Mitigates the Acute Toxicity of a Supralethal Dose of Soman in Cynomolgus Monkeys Posttreated with Conventional Antidotes. *J Pharmacol Exp Ther* 375(1): 115–126. <https://doi.org/10.1124/jpet.120.265843>
95. *Chelusnova YuV, Voronina PA, Belinskaia DA, Goncharov NV* (2023) Benzimidazole-Carboxamides as Potential Therapeutics for Alzheimer's Disease: Primary Analysis In Silico and In Vitro. *Bull Exp Biol Med* 175(3): 345–352. <https://doi.org/10.1007/s10517-023-05865-4>
96. *Belinskaia DA, Voronina PA, Krivorotov DV, Jenkins RO, Goncharov NV* (2023) Anticholinesterase and Serotonergic Evaluation of Benzimidazole-Carboxamides as Potential Multifunctional Agents for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Pharmaceutics* 15(8): 2159. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15082159>
97. *Hashim HZ, Wan Musa WR, Ngui CS, Wan Yahya WN, Tan HJ, Ibrahim N* (2011) Parkinsonism complicating acute organophosphate insecticide poisoning. *Ann Acad Med Singap* 40(3): 150–151.
98. *Pezzoli G, Cereda E* (2013) Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease. *Neurology* 80(22): 2035–2041. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318294b3c8>
99. *Narayan S, Liew Z, Paul K, Lee PC, Sinsheimer JS, Bronstein JM, Ritz B* (2013) Household organophosphorus pesticide use and Parkinson's disease. *Int J Epidemiol* 42(5): 1476–1485. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt170>

100. Wang A, Cockburn M, Ly TT, Bronstein JM, Ritz B (2014) The association between ambient exposure to organophosphates and Parkinson's disease risk. *Occup Environ Med* 71(4): 275–281. <https://doi.org/10.1136/oemed-2013-101394>
101. Norkaew S, Lertmaharit S, Wilaiwan W, Siri Wong W, Pérez HM, Robson MG (2015) An association between organophosphate pesticides exposure and Parkinsonism amongst people in an agricultural area in Ubon Ratchathani Province, Thailand. *Rocz Panstw Zakl Hig* 66(1): 21–26.
102. Chuang CS, Su HL, Lin CL, Kao CH (2017) Risk of Parkinson disease after organophosphate or carbamate poisoning. *Acta Neurol Scand* 136(2): 129–137. <https://doi.org/10.1111/ane.12707>
103. Davis KL, Yesavage JA, Berger PA (1978) Single case study. Possible organophosphate-induced parkinsonism. *J Nerv Ment Dis* 166(3): 222–225. <https://doi.org/10.1097/00005053-197803000-00010>
104. Bhatt MH, Elias MA, Mankodi AK (1999) Acute and reversible parkinsonism due to organophosphate pesticide intoxication: five cases. *Neurology* 52(7): 1467–1471. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.7.1467>
105. Das K, Ghosh M, Nag C, Nandy SP, Banerjee M, Datta M, Devi G, Chatterjee G (2011) Role of familial, environmental and occupational factors in the development of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis* 8(5): 345–351. <https://doi.org/10.1159/000323797>
106. Kanthasamy A, Jin H, Charli A, Vellareddy A, Kanthasamy A (2019) Environmental neurotoxicant-induced dopaminergic neurodegeneration: a potential link to impaired neuroinflammatory mechanisms. *Pharmacol Ther* 197: 61–82. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.01.001>
107. Paul KC, Sinzheimer JS, Cockburn M, Bronstein JM, Bordelon Y, Ritz B (2017) Organophosphate pesticides and PON1 L55M in Parkinson's disease progression. *Environ Int* 107: 75–81. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.06.018>
108. Muñoz-Quezada MT, Lucero BA, Iglesias VP, Muñoz MP, Cornejo CA, Achu E, Baumert B, Hanchey A, Concha C, Brito AM, Villalobos M (2016) Chronic exposure to organophosphate (OP) pesticides and neuropsychological functioning in farm workers: a review. *Int J Occup Environ Health* 22(1): 68–79. <https://doi.org/10.1080/10773525.2015.1123848>
109. Wani WY, Kandimalla RJL, Sharma DR, Kaushal A, Ruban A, Sunkaria A, Vallamkonda J, Chiarugi A, Reddy PH, Gill KD (2017) Cell cycle activation in p21 dependent pathway: An alternative mechanism of organophosphate induced dopaminergic neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 1863(7): 1858–1866. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.05.014>
110. Naughton SX, Terry AV Jr (2018) Neurotoxicity in acute and repeated organophosphate exposure. *Toxicology* 408: 101–112. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.08.011>
111. Farkhondeh T, Mehrpour O, Forouzanfar F, Roshanravan B, Samarghandian S (2020) Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in organophosphate pesticide-induced neurotoxicity and its amelioration: a review. *Environ Sci Pollut Res Int* 27(20): 24799–24814. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-09045-z>
112. Zhao MW, Yang P, Zhao LL (2019) Chlorpyrifos activates cell pyroptosis and increases susceptibility on oxidative stress-induced toxicity by miR-181/SIRT1/PGC-1 α /Nrf2 signaling pathway in human neuroblastoma SH-SY5Y cells: Implication for association between chlorpyrifos and Parkinson's disease. *Environ Toxicol* 34(6): 699–707. <https://doi.org/10.1002/tox.22736>
113. Anderson FL, von Herrmann KM, Young AL, Havrda MC (2021) Bbc3 Loss Enhances Survival and Protein Clearance in Neurons Exposed to the Organophosphate Pesticide Chlorpyrifos. *Toxicol Sci* 183(2): 378–392. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab090>
114. Parashar A, Udayabanu M (2017) Gut microbiota: Implications in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 38: 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.02.002>
115. Gao B, Bian X, Mahbub R, Lu K (2017) Sex-Specific Effects of Organophosphate Diazinon on the Gut Microbiome and Its Metabolic Functions. *Environ Health Perspect* 125(2): 198–206. <https://doi.org/10.1289/EHP202>
116. Gao B, Bian X, Chi L, Tu P, Ru H, Lu K (2017) Editor's Highlight: Organophosphate Diazinon Altered Quorum Sensing, Cell Motility, Stress Response, and Carbohydrate Metabolism of Gut Microbiome. *Toxicol Sci* 157(2): 354–364. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx053>

117. Stanaway IB, Wallace JC, Shojaie A, Griffith WC, Hong S, Wilder CS, Green FH, Tsai J, Knight M, Workman T, Vigoren EM, McLean JS, Thompson B, Faustman EM (2016) Human Oral Buccal Microbiomes Are Associated with Farmworker Status and Azinphos-Methyl Agricultural Pesticide Exposure. *Appl Environ Microbiol* 83(2): e02149–16.
<https://doi.org/10.1128/AEM.02149-16>
118. Oh J, Kim K, Kannan K, Parsons PJ, Mlodnicka A, Schmidt RJ, Schweitzer JB, Hertz-Picciotto I, Bennett DH (2023) Early childhood exposure to environmental phenols and parabens, phthalates, organophosphate pesticides, and trace elements in association with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptoms in the CHARGE study. *Res Sq [Preprint]* rs.3.rs-2565914.
<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2565914/v1>
119. Waits A, Chang CH, Yu CJ, Du JC, Chiou HC, Hou JW, Yang W, Chen HC, Chen YS, Hwang B, Chen ML (2022) Exposome of attention deficit hyperactivity disorder in Taiwanese children: exploring risks of endocrine-disrupting chemicals. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 32(1): 169–176.
<https://doi.org/10.1038/s41370-021-00370-0>
120. Sagiv SK, Kogut K, Harley K, Bradman A, Morga N, Eskenazi B (2021) Gestational Exposure to Organophosphate Pesticides and Longitudinally Assessed Behaviors Related to Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Executive Function. *Am J Epidemiol* 190(11): 2420–2431.
<https://doi.org/10.1093/aje/kwab173>
121. Hall AM, Ramos AM, Drover SS, Choi G, Keil AP, Richardson DB, Martin CL, Olshan AF, Villanger GD, Reichborn-Kjennerud T, Zeiner P, Øvergaard KR, Sakhi AK, Thomsen C, Aase H, Engel SM (2023) Gestational organophosphate ester exposure and preschool attention-deficit/hyperactivity disorder in the Norwegian Mother, Father, and Child cohort study. *Int J Hyg Environ Health* 248: 114078.
<https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2022.114078>
122. Eadeh HM, Davis J, Ismail AA, Abdel Rasoul GM, Hendy OM, Olson JR, Bonner MR, Rohlman DS (2023) Evaluating how occupational exposure to organophosphates and pyrethroids impacts ADHD severity in Egyptian male adolescents. *Neurotoxicology* 95: 75–82.
<https://doi.org/10.1016/j.neuro.2023.01.001>
123. Merwin SJ, Obis T, Nunez Y, Re DB (2017) Organophosphate neurotoxicity to the voluntary motor system on the trail of environment-caused amyotrophic lateral sclerosis: the known, the misknown, and the unknown. *Arch Toxicol* 91(8): 2939–2952.
<https://doi.org/10.1007/s00204-016-1926-1>
124. Huen K, Solomon O, Kogut K, Eskenazi B, Holland N (2018) PON1 DNA methylation and neurobehavior in Mexican-American children with prenatal organophosphate exposure. *Environ Int* 121(Pt 1): 31–40.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.08.044>
125. Andrew A, Zhou J, Gui J, Harrison A, Shi X, Li M, Guetti B, Nathan R, Tischbein M, Pioro EP, Stommel E, Bradley W (2021) Pesticides applied to crops and amyotrophic lateral sclerosis risk in the U.S. *Neurotoxicology* 87: 128–135.
<https://doi.org/10.1016/j.neuro.2021.09.004>
126. Zhu Q, Zhou J, Zhang Y, Huang H, Han J, Cao B, Xu D, Zhao Y, Chen G (2023) Risk factors associated with amyotrophic lateral sclerosis based on the observational study: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurosci* 17: 1196722.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1196722>
127. Bibi S, Kauser S, Ahsan I (2022) Guillain-Barre Syndrome: A Rare Complication of Organophosphate Poisoning. *J Coll Physicians Surg Pak* 32(4): S52–S54.
<https://doi.org/10.29271/jcpsp.2022.Supp1.S52>
128. Miranda C, Brannagan TH 3rd (2023) Acute/chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Handb Clin Neurol* 195: 619–633.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-98818-6.00026-1>
129. Zubair AS, Rethana M, Ma A, McAlpine LS, Abulaban A, Munro BS, Patwa HS, Nowak RJ, Roy B (2023) Plasmapheresis Versus Intravenous Immunoglobulin in Patients with Autoimmune Neuromuscular and Neuro-immunological Conditions. *J Clin Neuromuscul Dis* 25(1): 11–17.
<https://doi.org/10.1097/CND.0000000000000439>
130. Rattan SJ (2014) Aging is not a disease: implications for intervention. *Aging Dis* 5(3): 196–202.
<https://doi.org/10.14336/AD.2014.0500196>
131. Rattan SIS (2018) Biogerontology: research status, challenges and opportunities. *Acta Biomed* 89(2): 291–301.
<https://doi.org/10.23750/abm.v89i2.7403>

132. Rackova L, Mach M, Brnoliakova Z (2021) An update in toxicology of ageing. *Environ Toxicol Pharmacol* 84: 103611.
<https://doi.org/10.1016/j.etap.2021.103611>
133. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G (2013) The hallmarks of aging. *Cell* 153(6): 1194–1217.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
134. Mattson MP, Arumugam TV (2018) Hallmarks of Brain Aging: Adaptive and Pathological Modification by Metabolic States. *Cell Metab* 27(6): 1176–1199.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.05.011>
135. Vielee ST, Wise JP Jr (2023) Among Gerontogens, Heavy Metals Are a Class of Their Own: A Review of the Evidence for Cellular Senescence. *Brain Sci* 13(3): 500.
<https://doi.org/10.3390/brainsci13030500>
136. Youssef SA, Capucchio MT, Rofina JE, Chambers JK, Uchida K, Nakayama H, Head E (2016) Pathology of the Aging Brain in Domestic and Laboratory Animals, and Animal Models of Human Neurodegenerative Diseases. *Vet Pathol* 53(2): 327–348.
<https://doi.org/10.1177/0300985815623997>
137. Wang Q, Yu S, Simonyi A, Sun GY, Sun AY (2005) Kainic acid-mediated excitotoxicity as a model for neurodegeneration. *Mol Neurobiol* 31(1–3): 3–16.
<https://doi.org/10.1385/MN:31:1-3:003>
138. Shin EJ, Jeong JH, Bing G, Park ES, Chae JS, Yen TP, Kim WK, Wie MB, Jung BD, Kim HJ, Lee SY, Kim HC (2008) Kainate-induced mitochondrial oxidative stress contributes to hippocampal degeneration in senescence-accelerated mice. *Cell Signal* 20(4): 645–658.
<https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2007.11.014>
139. Lu CW, Wu CC, Chiu KM, Lee MY, Lin TY, Wang SJ (2022) Inhibition of Synaptic Glutamate Exocytosis and Prevention of Glutamate Neurotoxicity by Eupatilin from *Artemisia argyi* in the Rat Cortex. *Int J Mol Sci* 23(21): 13406.
<https://doi.org/10.3390/ijms232113406>
140. Kylo T, Singh V, Shim H, Latika S, Nguyen HM, Chen YJ, Terry E, Wulff H, Erickson JD (2023) Riluzole and novel naphthalenyl substituted aminothiazole derivatives prevent acute neural excitotoxic injury in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Neuropharmacology* 224: 109349.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109349>
141. Loo J, Bana MAFS, Tan JK, Aan Goon J (2023) Effect of dietary restriction on health span in *Caenorhabditis elegans*: A systematic review. *Exp Gerontol* 2023: 112294. Epub ahead of print. PMID:
<https://doi.org/10.1016/j.exger.2023.11229437730186>
142. Double KL, Dedov VN, Fedorow H, Kettle E, Halliday GM, Garner B, Brunk UT (2008) The comparative biology of neuromelanin and lipofuscin in the human brain. *Cell Mol Life Sci* 65(11): 1669–1682.
<https://doi.org/10.1007/s00018-008-7581-9>
143. Brunk UT, Terman A (2002) Lipofuscin: mechanisms of age-related accumulation and influence on cell function. *Free Radic Biol Med* 33(5): 611–619.
[https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(02\)00959-0](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(02)00959-0)
144. Benavides SH, Monserrat AJ, Fariña S, Porta EA (2002) Sequential histochemical studies of neuronal lipofuscin in human cerebral cortex from the first to the ninth decade of life. *Arch Gerontol Geriatr* 34(3): 219–231.
[https://doi.org/10.1016/s0167-4943\(01\)00223-0](https://doi.org/10.1016/s0167-4943(01)00223-0)
145. Jolly RD, Douglas BV, Davey PM, Roiri JE (1995) Lipofuscin in bovine muscle and brain: a model for studying age pigment. *Gerontology* 41(Suppl 2): 283–295.
<https://doi.org/10.1159/000213750>
146. Song SB, Shim W, Hwang ES (2023) Lipofuscin Granule Accumulation Requires Autophagy Activation. *Mol Cells* 46(8): 486–495.
<https://doi.org/10.14348/molcells.2023.0019>
147. Moreno-García A, Kun A, Calero O, Medina M, Calero M (2018) An Overview of the Role of Lipofuscin in Age-Related Neurodegeneration. *Front Neurosci* 12: 464.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00464>
148. Bloom SI, Islam MT, Lesniewski LA, Donato AJ (2023) Mechanisms and consequences of endothelial cell senescence. *Nat Rev Cardiol* 20(1): 38–51.
<https://doi.org/10.1038/s41569-022-00739-0>
149. Sun X, Feinberg MW (2021) Vascular endothelial senescence: Pathobiological Insights, Emerging Long Noncoding RNA Targets, Challenges and Therapeutic opportunities. *Front Physiol* 12: 693067.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2021.693067>

150. *Furchgott RF, Zawadzki JV* (1980) The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288(5789): 373–376.
<https://doi.org/10.1038/288373a0>
151. *Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S* (1987) Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 327(6122): 524–526.
<https://doi.org/10.1038/327524a0>
152. *Hsu SH, Tsou TC, Chiu SJ, Chao JI* (2005) Inhibition of alpha7-nicotinic acetylcholine receptor expression by arsenite in the vascular endothelial cells. *Toxicol Lett* 159(1): 47–59.
<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2005.04.012>
153. *Carvalho FA, Graça LM, Martins-Silva J, Saldanha C* (2005) Biochemical characterization of human umbilical vein endothelial cell membrane bound acetylcholinesterase. *FEBS J* 272(21): 5584–5594.
<https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2005.04953.x>
154. *Santos SC, Vala I, Miguel C, Barata JT, Garção P, Agostinho P, Mendes M, Coelho AV, Calado A, Oliveira CR, e Silva JM, Saldanha C* (2007) Expression and subcellular localization of a novel nuclear acetylcholinesterase protein. *J Biol Chem* 282(35): 25597–25603.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M700569200>
155. *Kirkpatrick CJ, Bittinger F, Unger RE, Kriegsmann J, Kilbinger H, Wessler I* (2001) The non-neuronal cholinergic system in the endothelium: evidence and possible pathobiological significance. *Jpn J Pharmacol* 85(1): 24–28.
<https://doi.org/10.1254/jjp.85.24>
156. *Kirkpatrick CJ, Bittinger F, Nozadze K, Wessler I* (2003) Expression and function of the non-neuronal cholinergic system in endothelial cells. *Life Sci* 72(18-19): 2111–2116.
[https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(03\)00069-9](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(03)00069-9)
157. *Мусийчук ЮИ, Янно ЛВ* (1988) К проблеме отдаленных последствий действия химических веществ у людей. *Гигиена труда* 8: 4–7. [*Musiychuk YuI, Yanno LV* (1988) On the problem of long-term effects of chemicals in humans. *Gigiyena truda* 8: 4–7. (In Russ)].
158. *Grigoryan H, Schopfer LM, Thompson CM, Terry AV, Masson P, Lockridge O* (2008) Mass spectrometry identifies covalent binding of soman, sarin, chlorpyrifos oxon, diisopropyl fluorophosphate, and FP-biotin to tyrosines on tubulin: a potential mechanism of long-term toxicity by organophosphorus agents. *Chem Biol Interact* 175(1-3): 180–186.
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2008.04.013>
159. *Stephens R, Spurgeon A, Calvert IA, Beach J, Levy LS, Berry H, Harrington JM* (1995) Neuro-psychological effects of long-term exposure to organophosphates in sheep dip. *Lancet* 345(8958): 1135–1139.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)90976-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)90976-1)
160. *Terry AV Jr, Gearhart DA, Beck WD Jr, Truan JN, Middlemore ML, Williamson LN, Bartlett MG, Prendergast MA, Sickles DW, Buccafusco JJ* (2007) Chronic, intermittent exposure to chlorpyrifos in rats: protracted effects on axonal transport, neurotrophin receptors, cholinergic markers, and information processing. *J Pharmacol Exp Ther* 322(3): 1117–1128.
<https://doi.org/10.1124/jpet.107.125625>
161. *Durham SK, Imamura T* (1988) Morphogenesis of O,O,S-trimethyl phosphorothioate-induced pulmonary injury in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 96(3): 417–428.
[https://doi.org/10.1016/0041-008x\(88\)90002-6](https://doi.org/10.1016/0041-008x(88)90002-6)
162. *Yıldırım E, Baydan E, Kanbur M, Kul O, Cınar M, Ekici H, Atmaca N* (2013) The effect of chlorpyrifos on isolated thoracic aorta in rats. *Biomed Res Int* 2013: 376051.
<https://doi.org/10.1155/2013/376051>
163. *Mindukshev IV, Ermolaeva EE, Vivulanets EV, Shabanova EYu, Petrishchev NN, Goncharov NV, Jenkins RO, Krivchenko AI* (2005) A new method for studying platelets, based on the low-angle light scattering technique. 2. Application of the method in experimental toxicology and clinical pathology. *Spectroscopy* 19(5-6): 247–257.
<https://doi.org/10.1155/2005/919317>
164. *Goncharov N, Radilov A, Mindukshev I, Kuznetsov S, Yermolayeva Ye, Glashkina L, Shkayeva I, Dobrylko I, Kuznetsov A* (2006) New Understanding on Pathogenesis of Delayed Effects of Rvx Low-Dose Chronic Exposure. In: Kolodkin VM, Ruck W (eds) *Ecological Risks Associated with the Destruction of Chemical Weapons*. NATO Security through Science Series. Springer. Dordrecht. 297–303.
https://doi.org/10.1007/1-4020-3137-8_33
165. *Radilov A, Rembovskiy V, Rybalchenko I, Savelieva E, Podolskaya E, Babakov V, Ermolaeva E, Dulov S, Kuznetsov S, Mindukshev I, Shpak A, Krasnov I, Khlebnikova N, Jenkins R, Goncharov N* (2009) Russian VX. In: *Gupta R* (ed) *Handbook of the Toxicology of Chemical Warfare Agents*. Elsevier Inc. Oxford. 69–91.

166. Roumenina LT, Rayes J, Frimat M, Fremeaux-Bacchi V (2016) Endothelial cells: source, barrier, and target of defensive mediators. *Immunol Rev* 274(1): 307–329.
<https://doi.org/10.1111/imr.12479>
167. Odman S, Levitan H, Robinson PJ, Michel ME, Ask P, Rapoport SI (1987) Peripheral nerve as an osmometer: role of endoneurial capillaries in frog sciatic nerve. *Am J Physiol* 252(3 Pt 1): C335–C341.
<https://doi.org/10.1152/ajpcell.1987.252.3.C335>
168. Low PA (1984) Endoneurial fluid pressure and microenvironment of nerve. In: *Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge RP* (eds) *Peripheral Neuropathy*. WB Saunders. Philadelphia. 599–618.
169. Olsson Y (1984) Vascular permeability in the peripheral nervous system. In: *Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge RP* (eds) *Peripheral Neuropathy*. WB Saunders. Philadelphia. 579–597.
170. Lulu K, Lampelo S, Vanha-Perttula T (1986) Characterization of three aminopeptidases purified from maternal serum. *Biochim Biophys Acta* 873(2): 190–197.
[https://doi.org/10.1016/0167-4838\(86\)90045-2](https://doi.org/10.1016/0167-4838(86)90045-2)
171. Favaloro EJ, Browning T, Facey D (1993) CD13 (GP150; aminopeptidase-N): predominant functional activity in blood is localized to plasma and is not cell-surface associated. *Exp Hematol* 21(13): 1695–1701.
172. Pasqualini R, Koivunen E, Kain R, Lahdenranta J, Sakamoto M, Stryhn A, Ashmun RA, Shapiro LH, Arap W, Ruoslahti E (2000) Aminopeptidase N is a receptor for tumor-homing peptides and a target for inhibiting angiogenesis. *Cancer Res* 60(3): 722–727.
173. Bhagwat SV, Lahdenranta J, Giordano R, Arap W, Pasqualini R, Shapiro LH (2001) CD13/APN is activated by angiogenic signals and is essential for capillary tube formation. *Blood* 97(3): 652–659.
<https://doi.org/10.1182/blood.v97.3.652>
174. Bauvois B, Dauzonne D (2006) Aminopeptidase-N/CD13 (EC 3.4.11.2) inhibitors: chemistry, biological evaluations, and therapeutic prospects. *Med Res Rev* 26(1): 88–130.
<https://doi.org/10.1002/med.20044>
175. Staton CA, Brown NJ, Rodgers GR, Corke KP, Tazzyman S, Underwood JC, Lewis CE (2004) Alphashtatin, a 24-amino acid fragment of human fibrinogen, is a potent new inhibitor of activated endothelial cells in vitro and in vivo. *Blood* 103(2): 601–606.
<https://doi.org/10.1182/blood-2003-07-2192>
176. van Hinsbergh VW, Engelse MA, Quax PH (2006) Pericellular proteases in angiogenesis and vasculogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26(4): 716–728.
<https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000209518.58252.17>
177. Deshpande LS, Blair RE, Phillips KF, DeLorenzo RJ (2016) Role of the calcium plateau in neuronal injury and behavioral morbidities following organophosphate intoxication. *Ann N Y Acad Sci* 1374(1): 176–183.
<https://doi.org/10.1111/nyas.13122>
178. Deshpande LS, DeLorenzo RJ (2020) Novel therapeutics for treating organophosphate-induced status epilepticus co-morbidities, based on changes in calcium homeostasis. *Neurobiol Dis* 133: 104418.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.03.006>
179. Pearson JN, Patel M (2016) The role of oxidative stress in organophosphate and nerve agent toxicity. *Ann N Y Acad Sci* 1378(1): 17–24.
<https://doi.org/10.1111/nyas.13115>
180. Guignet M, Dhakal K, Flannery BM, Hobson BA, Zolkowska D, Dhir A, Bruun DA, Li S, Wahab A, Harvey DJ, Silverman JL, Rogawski MA, Lein PJ (2020) Persistent behavior deficits, neuroinflammation, and oxidative stress in a rat model of acute organophosphate intoxication. *Neurobiol Dis* 133: 104431.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.03.019>
181. Rojas A, Ganesh T, Wang W, Wang J, Dingleline R (2020) A rat model of organophosphate-induced status epilepticus and the beneficial effects of EP2 receptor inhibition. *Neurobiol Dis* 133: 104399.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.02.010>
182. Putra M, Sharma S, Gage M, Gasser G, Hinojo-Perez A, Olson A, Gregory-Flores A, Puttachary S, Wang C, Anantharam V, Thippeswamy T (2020) Inducible nitric oxide synthase inhibitor, 1400W, mitigates DFP-induced long-term neurotoxicity in the rat model. *Neurobiol Dis* 133: 104443.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.03.031>
183. Iha HA, Kunisawa N, Shimizu S, Onishi M, Nomura Y, Matsubara N, Iwai C, Ogawa M, Hashimura M, Sato K, Kato M, Ohno Y (2019) Mechanism Underlying Organophosphate Para-

- oxon-Induced Kinetic Tremor. *Neurotox Res* 35(3): 575–583.
<https://doi.org/10.1007/s12640-019-0007-7>
184. *Manek E, Petroianu GA* (2021) Brain delivery of antidotes by polymeric nanoparticles. *J Appl Toxicol* 41(1): 20–32.
<https://doi.org/10.1002/jat.4029>
185. *Zdarova Karasova J, Mzik M, Kucera T, Vecera Z, Kassa J, Sestak V* (2020) Interaction of Cucurbit[7]uril with Oxime K027, Atropine, and Paraoxon: Risky or Advantageous Delivery System? *Int J Mol Sci* 21(21): 7883.
<https://doi.org/10.3390/ijms21217883>
186. *Lagona J, Fettinger JC, Isaacs L* (2005) Cucurbit[n]uril analogues: synthetic and mechanistic studies. *J Org Chem* 70(25): 10381–10392.
<https://doi.org/10.1021/jo051655r>
187. *Licata C, Liu L, Mole D, Thorp J, Chand R, Chaulagain S* (2019) Social and Cultural Factors Leading to Suicide Attempt via Organophosphate Poisoning in Nepal. *Case Rep Psychiatry* 2019: 7681309.
<https://doi.org/10.1155/2019/7681309>
188. *Zhuang Q, Franjesevic AJ, Corrigan TS, Coldren WH, Dicken R, Sillart S, DeYong A, Yoshino N, Smith J, Fabry S, Fitzpatrick K, Blanton TG, Joseph J, Yoder RJ, McElroy CA, Ekici ÖD, Callam CS, Hadad CM* (2018) Demonstration of In Vitro Resurrection of Aged Acetylcholinesterase after Exposure to Organophosphorus Chemical Nerve Agents. *J Med Chem* 61(16): 7034–7042.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01620>
189. *Jackson C, Ardinger C, Winter KM, McDonough JH, McCarren HS* (2019) Validating a model of benzodiazepine refractory nerve agent-induced status epilepticus by evaluating the anticonvulsant and neuroprotective effects of scopolamine, memantine, and phenobarbital. *J Pharmacol Toxicol Methods* 97: 1–12.
<https://doi.org/10.1016/j.vascn.2019.02.006>
190. *Dorandeu F, Barbier L, Dhote F, Testylier G, Carpentier P* (2013) Ketamine combinations for the field treatment of soman-induced self-sustaining status epilepticus. Review of current data and perspectives. *Chem Biol Interact* 203(1): 154–159.
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2012.09.013>
191. *Niquet J, Baldwin R, Suchomelova L, Lumley L, Eavey R, Wasterlain CG* (2017) Treatment of experimental status epilepticus with synergistic drug combinations. *Epilepsia* 58(4): e49–e53.
<https://doi.org/10.1111/epi.13695>
192. *Krishnan JKS, Figueiredo TH, Moffett JR, Arun P, Appu AP, Puthillathu N, Braga MF, Flagg T, Namboodiri AM* (2017) Brief isoflurane administration as a post-exposure treatment for organophosphate poisoning. *Neurotoxicology* 63: 84–89.
<https://doi.org/10.1016/j.neuro.2017.09.009>
193. *Apland JP, Aroniadou-Anderjaska V, Figueiredo TH, De Araujo Furtado M, Braga MFM* (2018) Full Protection Against Soman-Induced Seizures and Brain Damage by LY293558 and Carbamiphen Combination Treatment in Adult Rats. *Neurotox Res* 34(3): 511–524.
<https://doi.org/10.1007/s12640-018-9907-1>
194. *Aroniadou-Anderjaska V, Figueiredo TH, Aplan JP, Braga MF* (2019) Targeting the glutamatergic system to counteract organophosphate poisoning: A novel therapeutic strategy. *Neurobiol Dis* 2019: 104406.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.02.017>
195. *Dhir A, Bruun DA, Guignet M, Tsai YH, González E, Calsbeek J, Vu J, Saito N, Tancredi DJ, Harvey DJ, Lein PJ, Rogawski MA* (2020) Allopregnanolone and perampanel as adjuncts to midazolam for treating diisopropyl fluorophosphate-induced status epilepticus in rats. *Ann N Y Acad Sci* 1480(1): 183–206.
<https://doi.org/10.1111/nyas.14479>
196. *Lumley L, Miller D, Muse WT, Marrero-Rosado B, de Araujo Furtado M, Stone M, McGuire J, Whalley C* (2019) Neurosteroid and benzodiazepine combination therapy reduces status epilepticus and long-term effects of whole-body sarin exposure in rats. *Epilepsia Open* 4(3): 382–396.
<https://doi.org/10.1002/epi4.12344>
197. *Giorgi FS, Pizzanelli C, Biagioni F, Murri L, Fornai F* (2004) The role of norepinephrine in epilepsy: from the bench to the bedside. *Neurosci Biobehav Rev* 28(5): 507–524.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.06.008>
198. *Weinschenker D, Szot P* (2002) The role of catecholamines in seizure susceptibility: new results using genetically engineered mice. *Pharmacol Ther* 94(3): 213–233.
[https://doi.org/10.1016/s0163-7258\(02\)00218-8](https://doi.org/10.1016/s0163-7258(02)00218-8)
199. *Kuznetsov SV, Jenkins RO, Goncharov NV* (2007) Electrophysiological study of infant and adult rats under acute intoxication with fluoroacetamide. *J Appl Toxicol* 27(6): 538–550.
<https://doi.org/10.1002/jat.1234>

200. *Kuznetsov SV, Goncharov NV, Glashkina LM* (2005) Change of Parameters of Functioning of the Cardiovascular and Respiratory Systems in Rats of Different Ages under Effects of Low Doses of the Cholinesterase Inhibitor Phosphacol. *J Evol Biochem Phys* 41: 201–210. <https://doi.org/10.1007/s10893-005-0055-x>
201. *Little JG, Bealer SL* (2012) β adrenergic blockade prevents cardiac dysfunction following status epilepticus in rats. *Epilepsy Res* 99(3): 233–239. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.12.003>
202. *McCarren HS, Arbutus JA, Ardinger C, Dunn EN, Jackson CE, McDonough JH* (2018) Dexmedetomidine stops benzodiazepine-refractory nerve agent-induced status epilepticus. *Epilepsy Res* 141: 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.01.010>
203. *Boggs JG, Marmarou A, Agnew JP, Morton LD, Towne AR, Waterhouse EJ, Pellock JM, DeLorenzo RJ* (1998) Hemodynamic monitoring prior to and at the time of death in status epilepticus. *Epilepsy Res* 31(3): 199–209. [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(98\)00031-x](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(98)00031-x)
204. *Rossi PR, Yusuf S, Ramsdale D, Furze L, Sleight P* (1983) Reduction of ventricular arrhythmias by early intravenous atenolol in suspected acute myocardial infarction. *Br Med J (Clin Res Ed)* 286(6364): 506–510. <https://doi.org/10.1136/bmj.286.6364.506>
205. *Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I* (1996) Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med* 335(23): 1713–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJM199612053352301>
206. *Deshpande LS, Blair RE, Halquist M, Kosmider L, DeLorenzo RJ* (2020) Intramuscular atenolol and levetiracetam reduce mortality in a rat model of paraoxon-induced status epilepticus. *Ann N Y Acad Sci* 1480(1): 219–232. <https://doi.org/10.1111/nyas.14500>
207. *el-Etri MM, Nickell WT, Ennis M, Skau KA, Shipley MT* (1992) Brain norepinephrine reductions in soman-intoxicated rats: association with convulsions and AChE inhibition, time course, and relation to other monoamines. *Exp Neurol* 118(2): 153–163. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(92\)90032-1](https://doi.org/10.1016/0014-4886(92)90032-1)
208. *Szot P, Weinshenker D, White SS, Robbins CA, Rust NC, Schwartzkroin PA, Palmiter RD* (1999) Norepinephrine-deficient mice have increased susceptibility to seizure-inducing stimuli. *J Neurosci* 19(24): 10985–10992. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-24-10985.1999>
209. *Jimenez-Rivera C, Voltura A, Weiss GK* (1987) Effect of locus ceruleus stimulation on the development of kindled seizures. *Exp Neurol* 95(1): 13–20. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(87\)90002-1](https://doi.org/10.1016/0014-4886(87)90002-1)
210. *Giorgi FS, Ferrucci M, Lazzeri G, Pizzanelli C, Lenzi P, Alessandri MG, Murri L, Fornai F* (2003) A damage to locus coeruleus neurons converts sporadic seizures into self-sustaining limbic status epilepticus. *Eur J Neurosci* 17(12): 2593–2601. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02692.x>
211. *Bealer SL, Little JG, Metcalf CS, Brewster AL, Anderson AE* (2010) Autonomic and cellular mechanisms mediating detrimental cardiac effects of status epilepticus. *Epilepsy Res* 91(1): 66–73. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.06.013>
212. *Read MI, McCann DM, Millen RN, Harrison JC, Kerr DS, Sammut IA* (2015) Progressive development of cardiomyopathy following altered autonomic activity in status epilepticus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 309(9): H1554–H1564. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00256.2015>
213. *Read MI, Harrison JC, Kerr DS, Sammut IA* (2015) Atenolol offers better protection than clonidine against cardiac injury in kainic acid-induced status epilepticus. *Br J Pharmacol* 172(19): 4626–4638. <https://doi.org/10.1111/bph.13132>
214. *Deshpande LS, Phillips K, Huang B, DeLorenzo RJ* (2014) Chronic behavioral and cognitive deficits in a rat survival model of paraoxon toxicity. *Neurotoxicology* 44: 352–357. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.08.008>
215. *Deshpande LS, Blair RE, Huang BA, Phillips KF, DeLorenzo RJ* (2016) Pharmacological blockade of the calcium plateau provides neuroprotection following organophosphate paraoxon induced status epilepticus in rats. *Neurotoxicol Teratol* 56: 81–86. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2016.05.002>
216. *Kubasov IV, Arutyunyan RS, Matrosova EV* (2016) Transformation of individual contractile responses during tetanus in rat fast and slow skeletal muscles. *J Evol Biochem Phys* 52: 46–55. <https://doi.org/10.1134/S0022093016010051>

217. *Kubasov IV, Arutyunyan RS, Matrosova EV, Kubasov II* (2016) Properties of intratetanic individual contractile responses in rat slow skeletal muscles during modulation of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} release. *J Evol Biochem Phys* 52: 369–379.
<https://doi.org/10.1134/S002209301605006957>
218. *Avila G, de la Rosa JA, Monsalvo-Villegas A, Montiel-Jaen MG* (2019) Ca^{2+} Channels Mediate Bidirectional Signaling between Sarcolemma and Sarcoplasmic Reticulum in Muscle Cells. *Cells* 9(1): 55.
<https://doi.org/10.3390/cells9010055>
219. *Woo JS, Jeong SY, Park JH, Choi JH, Lee EH* (2020) Calsequestrin: a well-known but curious protein in skeletal muscle. *Exp Mol Med* 52(12): 1908–1925.
<https://doi.org/10.1038/s12276-020-00535-1>
220. *Chaube R, Hess DT, Wang YJ, Plummer B, Sun QA, Laurita K, Stamler JS* (2014) Regulation of the skeletal muscle ryanodine receptor/ Ca^{2+} -release channel RyR1 by S-palmitoylation. *J Biol Chem* 289(12): 8612–8619.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M114.548925>
221. *Lamboley CR, Wyckelsma VL, Dutka TL, McKenna MJ, Murphy RM, Lamb GD* (2015) Contractile properties and sarcoplasmic reticulum calcium content in type I and type II skeletal muscle fibres in active aged humans. *J Physiol* 593(11): 2499–24514.
<https://doi.org/10.1113/JP270179>
222. *Goldstein N, Goldstein R, Terterov D, Kamensky AA, Kovalev GI, Zolotarev YA, Avakyan GN, Terterov S* (2012) Blood-brain barrier unlocked. *Biochemistry (Mosc)* 77(5): 419–424.
<https://doi.org/10.1134/S000629791205001X>
223. *Rodríguez-Blanco J, Rodríguez-Yanez T, Rodríguez-Blanco JD, Almanza-Hurtado AJ, Martínez-Avila MC, Borré-Naranjo D, Acuña Caballero MC, Dueñas-Castell C* (2022) Neuromuscular blocking agents in the intensive care unit. *J Int Med Res* 50(9): 3000605221128148.
<https://doi.org/10.1177/03000605221128148>
224. *Bracali AM, Sette MP, Marana E* (1979) Risk and choice of anesthetics for patients with previous malignant hyperthermia syndrome. *Minerva Anestesiol* 45(10): 749–753. (In Italian).
225. *Ben Abraham R, Cahana A, Krivosic-Horber RM, Perel A* (1997) Malignant hyperthermia susceptibility: anaesthetic implications and risk stratification. *QJM* 90(1): 13–18.
<https://doi.org/10.1093/qjmed/90.1.13>
226. *Jönsson L, Häggendal J, Johansson G, Thorén-Tolling K, Bjurström S, Carlsten J* (1989) Cardiac manifestation and blood catecholamine levels during succinylcholine-induced stress of malignant hyperthermia sensitive pigs. *Zentralbl Veterinarmed A* 36(10): 772–782.
<https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.1989.tb00791.x>
227. *Lopez RJ, Byrne S, Vukcevic M, Sekulic-Jablanovic M, Xu L, Brink M, Alamelu J, Voermans N, Snoeck M, Clement E, Muntoni F, Zhou H, Radunovic A, Mohammed S, Wraige E, Zorzato F, Treves S, Jungbluth H* (2016) An RYR1 mutation associated with malignant hyperthermia is also associated with bleeding abnormalities. *Sci Signal* 9(435): ra68.
<https://doi.org/10.1126/scisignal.aad9813>
228. *Riazi S, Kraeva N, Hopkins PM* (2018) Malignant Hyperthermia in the Post-Genomics Era: New Perspectives on an Old Concept. *Anesthesiology* 128(1): 168–180.
<https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001878>
229. *Ochi G, Watanabe K, Tokuoka H, Hatakenaka S, Arai T* (1995) Neuroleptic malignant-like syndrome: a complication of acute organophosphate poisoning. *Can J Anaesth* 42(11): 1027–1030.
<https://doi.org/10.1007/BF03011077>
230. *Moffatt A, Mohammed F, Eddleston M, Azher S, Eyer P, Buckley NA* (2010) Hypothermia and Fever after organophosphorus poisoning in humans—a prospective case series. *J Med Toxicol* 6(4): 379–385.
<https://doi.org/10.1007/s13181-010-0012-y>
231. *Talaie H, Owliaey H, Pajoumand A, Gholaminejad M, Mehrpour O* (2012) Temperature changes among organophosphate poisoned patients, Tehran- Iran. *Daru* 20(1): 52.
<https://doi.org/10.1186/2008-2231-20-52>
232. *Tanii H, Taniguchi N, Niigawa H, Hosono T, Ikura Y, Sakamoto S, Kudo T, Nishimura T, Take-da M* (1996) Development of an animal model for neuroleptic malignant syndrome: heat-exposed rabbits with haloperidol and atropine administration exhibit increased muscle activity, hyperthermia, and high serum creatine phosphokinase level. *Brain Res* 743(1-2): 263–270.
[https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(96\)01059-1](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(96)01059-1)
233. *Oruch R, Pryme IF, Engelsen BA, Lund A* (2017) Neuroleptic malignant syndrome: an easily overlooked neurologic emergency. *Neuropsychiatr Dis Treat* 13: 161–175.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S118438>
234. *Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, Fuks B* (2004) The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam.

- Proc Natl Acad Sci U S A 101(26): 9861–9866.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0308208101>
235. *Lee CY, Chen CC, Liou HH* (2009) Levetiracetam inhibits glutamate transmission through pre-synaptic P/Q-type calcium channels on the granule cells of the dentate gyrus. *Br J Pharmacol* 158(7): 1753–1762.
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00463.x>
236. *Nagarkatti N, Deshpande LS, DeLorenzo RJ* (2008) Levetiracetam inhibits both ryanodine and IP₃ receptor activated calcium induced calcium release in hippocampal neurons in culture. *Neurosci Lett* 436(3): 289–293.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.02.076>
237. *Fukuyama K, Tanahashi S, Nakagawa M, Yamamura S, Motomura E, Shiroyama T, Tanii H, Okada M* (2012) Levetiracetam inhibits neurotransmitter release associated with CICR. *Neurosci Lett* 518(2): 69–74.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.03.056>
238. *Farizatto KLG, Bahr BA* (2017) Paraoxon: An Anticholinesterase That Triggers an Excitotoxic Cascade of Oxidative Stress, Adhesion Responses, and Synaptic Compromise. *Eur Sci J* 13: 29–37.
<https://doi.org/10.19044/esj.2017.c1p4>
239. *Kumar S, Agrawal S, Raisinghani N, Khan S* (2018) Leukocyte count: A reliable marker for the severity of organophosphate intoxication? *J Lab Physicians* 10(2): 185–188.
https://doi.org/10.4103/JLP.JLP_100_17
240. *Davies NM* (1995) Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the large intestine. *Dis Colon Rectum* 38(12): 1311–1321.
<https://doi.org/10.1007/BF02049158>
241. *Kaufmann WE, Worley PF, Pegg J, Bremer M, Isakson P* (1996) COX-2, a synaptically induced enzyme, is expressed by excitatory neurons at postsynaptic sites in rat cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93(6): 2317–2321.
<https://doi.org/10.1073/pnas.93.6.2317>
242. *Liu C, Li Y, Lein PJ, Ford BD* (2012) Spatiotemporal patterns of GFAP upregulation in rat brain following acute intoxication with diisopropylfluorophosphate (DFP). *Curr Neurobiol* 3(2): 90–97.
243. *Jiang J, Quan Y, Ganesh T, Pouliot WA, Dudek FE, Dingledine R* (2013) Inhibition of the prostaglandin receptor EP2 following status epilepticus reduces delayed mortality and brain inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110(9): 3591–3596.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1218498110>
244. *Serrano GE, Lelutiu N, Rojas A, Cochi S, Shaw R, Makinson CD, Wang D, FitzGerald GA, Dingledine R* (2011) Ablation of cyclooxygenase-2 in forebrain neurons is neuroprotective and dampens brain inflammation after status epilepticus. *J Neurosci* 31(42): 14850–14860.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3922-11.2011>
245. *Varvel NH, Neher JJ, Bosch A, Wang W, Ransohoff RM, Miller RJ, Dingledine R* (2016) Infiltrating monocytes promote brain inflammation and exacerbate neuronal damage after status epilepticus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113(38): E5665–5674.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1604263113>
246. *Chapman S, Grauer E, Gez R, Egoz I, Lazar S* (2019) Time dependent dual effect of anti-inflammatory treatments on sarin-induced brain inflammation: Suggested role of prostaglandins. *Neurotoxicology* 74: 19–27.
<https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.05.006>
247. *Figueiredo TH, Aplan JP, Braga MFM, Marini AM* (2018) Acute and long-term consequences of exposure to organophosphate nerve agents in humans. *Epilepsia* 59 Suppl 2(Suppl 2): 92–99.
<https://doi.org/10.1111/epi.14500>
248. *Stewart JD, Horvath R, Baruffini E, Ferrero I, Bulst S, Watkins PB, Fontana RJ, Day CP, Chinery PF* (2010) Polymerase γ gene POLG determines the risk of sodium valproate-induced liver toxicity. *Hepatology* 52(5): 1791–1796.
<https://doi.org/10.1002/hep.23891>
249. *Rojas A, Wang W, Glover A, Manji Z, Fu Y, Dingledine R* (2018) Beneficial Outcome of Urethane Treatment Following Status Epilepticus in a Rat Organophosphorus Toxicity Model. *eNeuro* 5(2): ENEURO.0070-18.2018.
<https://doi.org/10.1523/ENEURO.0070-18.2018>
250. *Li B, Sedlacek M, Manoharan I, Boopathy R, Duysen EG, Masson P, Lockridge O* (2005) Butyrylcholinesterase, paraoxonase, and albumin esterase, but not carboxylesterase, are present in human plasma. *Biochem Pharmacol* 70(11): 1673–1684.
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2005.09.002>
251. *Duysen EG, Cashman JR, Schopfer LM, Nachon F, Masson P, Lockridge O* (2012) Differential sensitivity of plasma carboxylesterase-null mice to parathion, chlorpyrifos and chlorpyrifos

- oxon, but not to diazinon, dichlorvos, diisopropylfluorophosphate, cresyl saligenin phosphate, cyclosarin thiocholine, tabun thiocholine, and carbofuran. *Chem Biol Interact* 195(3): 189–198.
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2011.12.006>
252. *Flannery BM, Bruun DA, Rowland DJ, Banks CN, Austin AT, Kukis DL, Li Y, Ford BD, Tancredi DJ, Silverman JL, Cherry SR, Lein PJ* (2016) Persistent neuroinflammation and cognitive impairment in a rat model of acute diisopropylfluorophosphate intoxication. *J Neuroinflammat* 13(1): 267.
<https://doi.org/10.1186/s12974-016-0744-y>
253. *Goncharov NV, Terpilowski MA, Shmurak VI, Belinskaia DA, Avdonin PV* (2019) The Rat (*Rattus norvegicus*) as a Model Object for Acute Organophosphate Poisoning. 1. Biochemical Aspects. *J Evol Biochem Physiol* 55: 112–123.
<https://doi.org/10.1134/S0022093019020042>
254. *Гончаров НВ* (2018) Разработка эффективных средств профилактики, терапии и предупреждения отставленных последствий отравления фосфорорганическими соединениями. Отчет о НИР № 16-15-00199. Росс научн фонд. Москва. [*Goncharov NV* (2018) Development of effective means of prevention, therapy and prevention of delayed consequences of organophosphorus poisoning. Report of Research No. 16-15-00199. Russ Sci Found. Moscow. (In Russ)].
255. *Chauhan B, Kumar G, Kalam N, Ansari SH* (2013) Current concepts and prospects of herbal nutraceutical: A review. *J Adv Pharm Technol Res* 4(1): 4–8.
<https://doi.org/10.4103/2231-4040.107494>
256. *Abedin MM, Chourasia R, Phukon LC, Sarkar P, Ray RC, Singh SP, Rai AK* (2023) Lactic acid bacteria in the functional food industry: biotechnological properties and potential applications. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2023: 1–19.
<https://doi.org/10.1080/10408398.2023.2227896>
257. *Vaciu AM, Opris RV, Filip GA, Florea A* (2023) Effects of Phytochemicals from Fermented Food Sources in Alzheimer's Disease In Vivo Experimental Models: A Systematic Review. *Foods* 12(11): 2102.
<https://doi.org/10.3390/foods12112102>
258. *Avcı B, Bilge SS, Arslan G, Alici O, Darakci O, Baratzada T, Ciftcioglu E, Yordan T, Bozkurt A* (2018) Protective effects of dietary omega-3 fatty acid supplementation on organophosphate poisoning. *Toxicol Ind Health* 34(2): 69–82.
<https://doi.org/10.1177/0748233717737646>
259. *Mukherjee S, Mukherjee N, Saini P, Roy P, Babu SP* (2015) Ginger extract ameliorates phosphamidon induced hepatotoxicity. *Indian J Exp Biol* 53(9): 574–584.
260. *Oyagbemi AA, Omobowale TO, Ochigbo GO, Asenuga ER, Ola-Davies OE, Ajibade TO, Saba AB, Adedapo AA* (2018) Polyphenol-Rich Fraction of *Parquetina nigrescens* Mitigates Dichlorvos-Induced Cardiorenal Dysfunction Through Reduction in Cardiac Nitrotyrosine and Renal p38 Expressions in Wistar Rats. *J Diet Suppl* 15(3): 269–284.
<https://doi.org/10.1080/19390211.2017.1336148>
261. *Sinha S, Du Z, Maiti P, Klärner FG, Schrader T, Wang C, Bitan G* (2012) Comparison of three amyloid assembly inhibitors: the sugar scyllo-inositol, the polyphenol epigallocatechin gallate, and the molecular tweezer CLR01. *ACS Chem Neurosci* 3(6): 451–458.
<https://doi.org/10.1021/cn200133x>
262. *Goncharov N, Maevsky E, Voitenko N, Novozhilov A, Kubasov I, Jenkins R, Avdonin P* (2016) Nutraceuticals in sports activities and fatigue In: *Gupta RC* (ed) *Nutraceuticals: Efficacy, Safety and Toxicity*. Acad Press/Elsevier. Amsterdam. 177–188.
263. *Гончаров НВ, Уколов АИ, Орлова ТИ, Мигаловская ЕД, Войтенко НГ* (2015) Метабомика: на пути интеграции биохимии, аналитической химии, информатики. Успехи со- врем биол 135(1): 317. [*Goncharov NV, Ukolov AI, Orlova TI, Migalovskaia ED, Voitenko NG* (2015) Metabolomics: on the Way to Integration of Biochemistry, Analytical Chemistry, and Informatics. *Uspekhi Sovrem Biol* 135(1): 3–17. (In Russ)].
264. *Шмурак ВИ, Курдюков ИД, Надеев АД, Войтенко НГ, Глашкина ЛМ, Гончаров НВ* (2012) Биохимические маркеры интоксикации фосфорорганическими отравляющими веществами. Токс Вестн 2012(4): 30–34. [*Shmurak VI, Kurdyukov ID, Nadeyev AD, Voytenko NG, Glashkina LM, Goncharov NV* (2012) Biochemical markers of intoxication with organophosphorus poisonous substances. *Toks Vestn* 2012(4): 30–34. (In Russ)].
265. *Черепяхина НЕ, Табаксоева ДА, Marshall T, Агиров ММ, Абе Н, Роуз Н, Шогенов ЗС, Мартин ФЛ, Коттер Р, Эхрлих ГД, Покровский ВИ, Хуффлесс С, Маев ИВ, Ятада У, Сучков СВ* (2015) Постинфекционный аутоиммунный синдром как комбинаторный биомаркер хронических заболеваний инфекционной этиологии и аутоиммунной природы. Аллергол и иммунол 6(2): 206–209. [*Cherepakhina NE, Tabaksoeva DA, Marshall T, Agirov MM, Abe H, Rose N, Shogenov ZS, Martin FL, Cotter P, Ehrlich GD, Pokrovsky VI, Hutfless S, Maev IV, Ya-*

- mada Y, Suchkov SV* (2015) Post-infectious autoimmune syndrome as a combinatorial biomarker of chronic diseases of infectious etiology and autoimmune nature. *Allergol i immunol* 6(2): 206–209. (In Russ)].
266. *Goncharov NV, Terpilowski MA, Kudryavtsev IV, Serebryakova MK, Belinskaia DA, Sobolev VE, Shmurak VI, Korf EA, Avdonin PV* (2019) The Rat (*Rattus norvegicus*) as a Model Object for Acute Organophosphate Poisoning. 2. A System Analysis of the Efficacy of Green Tea Extract in Preventing Delayed Effects of Poisoning. *J Evol Biochem Physiol* 55: 208–221. <https://doi.org/10.1134/S0022093019030062>
267. *Terpilowski MA, Korf EA, Jenkins RO, Goncharov NV* (2018) An algorithm for deriving combinatorial biomarkers based on ridge regression. *J Bioinform Genom* 2018: 1–6. <https://doi.org/10.18454/jbg.2018.1.6.2>
268. *Habert R, Livera G, Rouiller-Fabre V* (2014) Man is not a big rat: concerns with traditional human risk assessment of phthalates based on their anti-androgenic effects observed in the rat foetus. *Basic Clin Androl* 24: 14. <https://doi.org/10.1186/2051-4190-24-14>
269. *Terekhov SS, Smirnov IV, Shamborant OG, Bobik TV, Ilyushin DG, Murashev AN, Dyachenko IA, Palikov VA, Knorre VD, Belogurov AA, Ponomarenko NA, Kuzina ES, Genkin DD, Masson P, Gabibov AG* (2015) Chemical Polysialylation and In Vivo Tetramerization Improve Pharmacokinetic Characteristics of Recombinant Human Butyrylcholinesterase-Based Bioscavengers. *Acta Naturae* 7(4): 136–141.
270. *Masson P, Lushchekina SV* (2016) Emergence of catalytic bioscavengers against organophosphorus agents. *Chem Biol Interact* 259(Pt B): 319–326. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.02.010>
271. *Pashirova TN, Bogdanov A, Masson P* (2021) Therapeutic nanoreactors for detoxification of xenobiotics: Concepts, challenges and biotechnological trends with special emphasis to organophosphate bioscavenging. *Chem Biol Interact* 346: 109577. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109577>
272. *Kirby SD, Norris JR, Richard Smith J, Bahnson BJ, Cerasoli DM* (2013) Human paraoxonase double mutants hydrolyze V and G class organophosphorus nerve agents. *Chem Biol Interact* 203(1): 181–185. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2012.10.023>
273. *Lushchekina SV, Schopfer LM, Grigorenko BL, Nemukhin AV, Varfolomeev SD, Lockridge O, Masson P* (2018) Optimization of Cholinesterase-Based Catalytic Bioscavengers Against Organophosphorus Agents. *Front Pharmacol* 9: 211. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00211>
274. *Ku TH, Zhang T, Luo H, Yen TM, Chen PW, Han Y, Lo YH* (2015) Nucleic Acid Aptamers: An Emerging Tool for Biotechnology and Biomedical Sensing. *Sensors (Basel)* 15(7): 16281–16313. <https://doi.org/10.3390/s150716281>
275. *Zhang C, Wang L, Tu Z, Sun X, He Q, Lei Z, Xu C, Liu Y, Zhang X, Yang J, Liu X, Xu Y* (2014) Organophosphorus pesticides detection using broad-specific single-stranded DNA based fluorescence polarization aptamer assay. *Biosens Bioelectron* 55: 216–219. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2013.12.020>
276. *Belinskaia DA, Avdonin PV, Avdonin PP, Jenkins RO, Goncharov NV* (2019) Rational in silico design of aptamers for organophosphates based on the example of paraoxon. *Comput Biol Chem* 80: 452–462. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2019.05.004>
277. *Czerwinski SE, Skvorak JP, Maxwell DM, Lenz DE, Baskin SI* (2006) Effect of octanol:water partition coefficients of organophosphorus compounds on biodistribution and percutaneous toxicity. *J Biochem Mol Toxicol* 20(5): 241–246. <https://doi.org/10.1002/jbt.20140>
278. *Shih ML, McMonagle JD, Dolzine TW, Gresham VC* (1994) Metabolite pharmacokinetics of soman, sarin and GF in rats and biological monitoring of exposure to toxic organophosphorus agents. *J Appl Toxicol* 14(3): 195–199. <https://doi.org/10.1002/jat.2550140309>
279. *Koryagina NL, Savelyeva EI, Prokofyeva DS, Khlebnikova HS, Karakashev GB, Ukolova ES, Radilov AS, Goncharov NV* (2017) Особенности токсикокинетики метаболитов фосфорорганических отравляющих веществ G-типа в биологических жидкостях крыс при использовании антидотной терапии. *Токс вестн* 2017(3): 8–16. [Koryagina NL, Savelyeva EI, Prokofyeva DS, Khlebnikova NS, Karakashev GV, Ukolova ES, Radilov AS, Goncharov NV (2015) Features of the toxicokinetics of metabolites of G-type organophosphorus poisonous substances in biological fluids of rats when using antidote therapy. *Toks Vestn* 2017(3): 8–16. (In Russ)].

280. *Goncharov NV, Belinskaia DA, Shmurak VI, Terpilowski MA, Jenkins RO, Avdonin PV* (2017) Serum Albumin Binding and Esterase Activity: Mechanistic Interactions with Organophosphates. *Molecules* 22(7): 1201.
<https://doi.org/10.3390/molecules22071201>
281. *Pohanka M* (2014) Inhibitors of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase meet immunity. *Int J Mol Sci* 15(6): 9809–9825.
<https://doi.org/10.3390/ijms15069809>
282. *Ченур СВ* (2010) Отдаленные органофосфатные нейропатии: патогенез, профилактика и лечение. *Токс вестн* 2010(3): 42–43. [*Chepur SV* (2010) Delayed organophosphate neuropathies: pathogenesis, prevention and treatment. *Toks Vestn* 2010(3): 42–43. (In Russ)].
283. *Шефер ТВ, Рейнюк ВЛ, Ивницкий ЮЮ* (2011) Роль гипераммониемии в формировании летального исхода острой интоксикации циклофосфамом у крыс. *Токс вестн* 2011(3): 33–36. [*Shefer TV, Reynyuk VL, Ivniitskiy YuYu* (2011) [The role of hyperammonemia in the formation of lethal outcome of acute cyclophosphamide intoxication in rats. *Toks Vestn* 2011(3): 33–36. (In Russ)].
284. *Goncharov NV, Jenkins RO, Radilov AS* (2006) Toxicology of fluoroacetate: a review, with possible directions for therapy research. *J Appl Toxicol* 26(2): 148–161.
<https://doi.org/10.1002/jat.1118>
285. *Sobolev VE, Jenkins RO, Goncharov NV* (2017) Sulfated glycosaminoglycans in bladder tissue and urine of rats after acute exposure to paraoxon and cyclophosphamide. *Exp Toxicol Pathol* 69(6): 339–347.
<https://doi.org/10.1016/j.etp.2017.02.007>
286. *Grivennikova VG, Cecchini G, Vinogradov AD* (2008) Ammonium-dependent hydrogen peroxide production by mitochondria. *FEBS Lett* 582(18): 2719–2724.
<https://doi.org/10.1016/j.febslet.2008.06.054>
287. *Гончаров НВ, Белинская ДА, Авдонин ПВ* (2021) Антидотная и адьювантная терапия при остром отравлении органофосфатами Часть 4: поиск новых сочетаний. В: Бережнов АВ, Зинченко ВП (ред) Рецепторы и внутриклеточная сигнализация. Том 2. Пушкинск научн центр биол исследований Рос академ наук. Пушкино. 642–647. [*Goncharov NV, Belinskaya DA, Avdonin PV* (2021) Antidote and adjuvant therapy in acute organophosphate poisoning Part 4: search for new combinations. In: Berezhnov AV, Zinchenko VP (eds) Receptors and intracellular signaling. Vol 2. Pushchinsk Scientific Center for Biol Research of the Russ Acad of Sci Pushchino. 642–647. (In Russ)].
288. *Aharon MA, Prittie JE, Buriko K* (2017) A review of associated controversies surrounding glucocorticoid use in veterinary emergency and critical care. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 27(3): 267–277.
<https://doi.org/10.1111/vec.12603>
289. *Marik PE* (2018) Hydrocortisone, Ascorbic Acid and Thiamine (HAT Therapy) for the Treatment of Sepsis. *Focus on Ascorbic Acid. Nutrients* 10(11): 1762.
<https://doi.org/10.3390/nu10111762>
290. *Wang H, Tang W, Ristagno G, Li Y, Sun S, Wang T, Weil MH* (2009) The potential mechanisms of reduced incidence of ventricular fibrillation as the presenting rhythm in sudden cardiac arrest. *Crit Care Med* 37(1): 26–31.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181928914>
291. *Gong X, Zhou R, Li Q* (2018) Effects of captopril and valsartan on ventricular remodeling and inflammatory cytokines after interventional therapy for AMI. *Exp Ther Med* 16(4): 3579–3583.
<https://doi.org/10.3892/etm.2018.6626>
292. *Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Vincent JL, Angus DC, Aikawa N, Demeyer I, Sainati S, Amiot N, Cao C, Li M, Matsuda H, Mouri K, Cohen J* (2010) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TAK-242 for the treatment of severe sepsis. *Crit Care Med* 38(8): 1685–1694.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181e7c5c9>
293. *Hussey SE, Liang H, Costford SR, Klip A, DeFronzo RA, Sanchez-Avila A, Ely B, Musi N* (2012) TAK-242, a small-molecule inhibitor of Toll-like receptor 4 signalling, unveils similarities and differences in lipopolysaccharide- and lipid-induced inflammation and insulin resistance in muscle cells. *Biosci Rep* 33(1): 37–47.
<https://doi.org/10.1042/BSR20120098>

Organophosphate-Induced Pathology: Mechanisms of Development, Principles of Therapy and Features of Experimental Studies

N. V. Goncharov^{a, b, *}, D. A. Belinskaia^b, and P. V. Avdonin^c

^a*Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology,
p.o. Kuz'molovsky, Leningradsky Region, Russia*

^b*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences,
St. Petersburg, Russia*

^c*Koltsov Institute of Development Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
e-mail: ngoncharov@gmail.com

Organophosphates (OP) are one of the most common neurotoxic xenobiotics. In acute OP poisoning, as a result of suppression of synaptic acetylcholinesterase (AChE) activity, a cholinergic syndrome develops, which can transform into status epilepticus. Within a few days after acute poisoning, the so-called an intermediate syndrome can develop, which is associated with prolonged inhibition of AChE, desensitization of nicotinic receptors, and functional degradation of synapses and muscle fibers. In 10–20 days after a single acute or repeated subacute poisoning, OP-induced delayed polyneuropathy (OPIDN) can develop – a neurodegenerative disease, the signs of which are ataxia, loss of function of the distal sensory and motor axons of peripheral nerves. The occurrence of a neuropsychiatric disorder (NPD) caused by chronic exposure to relatively low-toxicity organophosphorus compounds is usually not associated with acute poisoning; symptoms include cognitive impairment, chronic fatigue, and extrapyramidal symptoms. The list of possible diseases or pathological conditions (syndromes) that develop as a result of acute, subacute or chronic effects of OP on the human body has expanded in recent years due a number of known neurodegenerative diseases (Alzheimer's, Parkinson's, multiple sclerosis, etc.). The aging of the body in general and the aging of the brain in particular are considered in the review from the point of view of the consequences of OP poisoning, which can serve as a nonspecific trigger of aging and related neurodegenerative diseases. Gulf syndrome is not a consequence of OP intoxication, but is also of interest and is considered in the context of OP-induced pathology, since its etiology and pathogenesis are associated with the exposure to cholinesterase inhibitors. The review presents data indicating the important role of the vascular endothelium in the development of OP-induced pathology; The first suggestions were made by clinicians in the late 1980s, and the first experimental data were obtained in the early 2000s. The principles of therapy for acute poisoning are outlined, taking into account experimental data from recent years. Some methods for studying OP in experiments *in vitro*, *ex vivo* and *in vivo* with laboratory animals, including the use of carboxylesterase inhibitors, are presented. The most important part of *in vivo* investigations has been and remains the search for new biomarkers to assess the effectiveness of adjuvant and regenerative therapies.

Keywords: organophosphates, cholinesterase, cholinergic syndrome, status epilepticus, neurodegenerative diseases, aging, endothelium