

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616.8:615.9

**ОБЩИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
НЕЙРОТОКСИЧНОСТИ****Иванов М.Б.***ООО «Научно-производственный центр Энзим», Санкт-Петербург,
e-mail: maybenivamp@gmail.com*

В статье обсуждается нейротоксичность – особая форма токсического процесса на организменном уровне и свойство химических веществ природного (экзогенных и эндогенных) или синтетического происхождения прямо или опосредованно, действуя на биологическую систему немеханическим путем, формировать нарушения структуры и/или функции нервной системы (отдельных ее гистологических и анатомических элементов), проявляющиеся двигательными, сенсорными, вегетативными, когнитивными, эмоциональными и поведенческими расстройствами. Целью настоящего обзора стал поиск и системный анализ доказанных современных научных знаний о патогенетических механизмах инициации, формирования, развития, поддержания и прогрессирования нейротоксических процессов и нейродегенерации. Методологической основой исследования стал обзор более 200 источников, приоритетом которого был поиск по специфическому набору ключевых слов для обеспечения релевантных выводов. Профильные базы данных использовались для выявления эксклюзивных ресурсов, отслеживая события с 2000 по 2025 г. Полученные данные подробно описывают нейродегенерацию как проявление нейротоксического действия химических веществ – комплекс универсальных патофизиологических и патологоанатомических процессов, инициированных нейротоксикантом, включающий, в большей или меньшей степени, нейровоспаление, оксидативный стресс, эксайтотоксичность, митохондриальную дисфункцию, подавление нейрогенеза и глиогенеза, эндотелиальную дисфункцию и повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, аутофагию и апоптоз. Таким образом определено, что патогенез нейротоксического действия и связанной с ней нейродегенерации – мультифакторный феномен с параллельно и/или последовательно развивающимися взаимозависимыми патологическими процессами, при этом степень их вовлечения и динамика формирования могут отличаться в зависимости от химического агента, запускающего токсический процесс. Это полипатогенетическое взаимодействие повреждающих факторов приводит к серьезным медицинским проблемам, включая танатогенные риски.

Ключевые слова: нейротоксичность, эксайтотоксичность, митохондриальная дисфункция, нейровоспаление, токсический процесс, нейродегенерация

GENERAL PATHOGENETIC MECHANISMS OF NEUROTOXICITY**Ivanov M.B.***LLC Scientific and Production Center Enzyme, Saint Petersburg,
e-mail: maybenivamp@gmail.com*

The article discusses neurotoxicity – a special form of toxic process at the organism level and the property of chemical substances of natural (exogenous and endogenous) or synthetic origin, directly or indirectly, acting on the biological system in a non-mechanical way, to form disturbances of the structure and/or function of the nervous system (its individual histological and anatomical elements), manifested by motor, sensory, vegetative, cognitive, emotional and behavioral disorders. The purpose of this review was to search for and systematically analyze proven modern scientific knowledge about the pathogenetic mechanisms of initiation, formation, development, maintenance and progression of neurotoxic processes and neurodegeneration. The methodological basis of the study was a review of more than 200 sources, the priority of which was the search by a specific set of keywords to ensure relevant conclusions. Profile databases were used to identify exclusive resources, tracking events from 2000 to 2025. The obtained data describe in detail neurodegeneration as a manifestation of the neurotoxic effect of chemicals – a complex of universal pathophysiological and pathoanatomical processes initiated by a neurotoxicant and including, to a greater or lesser extent, neuroinflammation, oxidative stress, excitotoxicity, mitochondrial dysfunction, suppression of neurogenesis and gliogenesis, endothelial dysfunction and increased permeability of the blood-brain barrier, autophagy and apoptosis. Thus, it was determined that the pathogenesis of neurotoxic action and associated neurodegeneration is a multifactorial phenomenon with parallel and / or sequentially developing interdependent pathological processes, while the degree of their involvement and the dynamics of formation may differ depending on the chemical agent that triggers the toxic process. This polypathogenetic interaction of damaging factors leads to serious medical problems, including thanatogenic risks.

Keywords: neurotoxicity, toxic process, excitotoxicity, neuroinflammation, mitochondrial dysfunction, neurodegeneration

Введение

Нейротоксичность, как особая форма токсического процесса на организменном уровне, в своей основе имеет совокупное

влияние свойств нейротоксиканта и реализации токсического процесса на молекулярном (субклеточном), клеточном, органном, системном и организменном уровне

[1; 2, с. 1–20; 3, с. 11–18]. Нейротоксичность формируется как результат непосредственного воздействия токсикантов на нервную систему и/или опосредованного путем поражения других органов и систем [4]. В связи с этим следует подчеркнуть, что любая интоксикация, другие формы токсического процесса на уровне организма, а также широкий спектр соматической патологии, включая инфекционные процессы, сопровождаются явлениями нейротоксичности [2, с. 109–112]. Следовательно, нейротоксичность обусловлена немеханическим воздействием химических веществ на структуру и/или функцию центральной и/или периферической нервной системы, посредством нарушения гомеостаза и, соответственно, изменения всех видов метаболизма нервной ткани и/или морфо-функционально связанных тканей, а также нарушения процессов генерации, проведения и передачи нервного импульса. Следствием нейротоксического процесса становятся нарушения моторных, сенсорных и когнитивных функций нервной системы, эмоций и поведения, значительную роль играют нарушения механизмов нервной регуляции функций жизненно важных органов и систем [1; 2, с. 79–95; 4].

Таким образом, автор сформулировал определение, что *нейротоксичность – это свойство химических веществ природного (экзогенных и эндогенных) или синтетического происхождения прямо или опосредованно, действуя на организм немеханическим путем, формировать нарушения структуры и/или функции нервной системы (отдельных ее гистологических и анатомических элементов), проявляющиеся двигательными, сенсорными, вегетативными, когнитивными, эмоциональными и поведенческими расстройствами.*

Не всегда удастся легко установить нейротоксическое воздействие различных веществ. Диагностика судорог, сенсорных галлюцинаций, утраты памяти и прочих ярко выраженных симптомов осуществляется достаточно легко. Тем не менее значительное количество признаков нейротоксического процесса способны распознать исключительно врачи-неврологи или психиатры. Такие состояния, как сонливость, умеренные головные боли и легкая бессонница, могут длительное время не предъявляться в числе жалоб у пострадавших от отравления [2, с. 108–149; 4].

Целью настоящего обзора стал поиск и системный анализ доказанных современных научных знаний о патогенетических механизмах инициации, формирования, развития, поддержания и прогрес-

сирования нейротоксических процессов и нейродегенерации.

Материалы и методы исследования

Основу методологии поиска и анализа научной литературы в данном исследовании составила конкретизация цели и формулирование адекватных цели задач. Поиск источников информации начинался с определения критериев отбора ключевых слов под цель и задачи. Следующим элементом стало выявление с помощью ключевых слов и их сочетаний уникальных ресурсов, отслеживая события с 2000 по 2025 г., и обработка более 200 научных источников с использованием профильных научных баз данных: PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary, Frontiersin.org и Cyberleninka.ru. Дополнительно использовались публичные поисковые системы Google и Яндекс для дальнейшего расширения сферы поиска. Одним из элементов исследования стал анализ данных, включающий в себя критическую оценку выбранных источников. Из массива проанализированных источников были отобраны 26 наиболее релевантных для цитирования в итоговой работе. Важно отметить, что отбор источников осуществлялся не только по количеству цитирований, но и по актуальности и методологической строгости представленных исследований, надежности данных.

Таким образом, методология поиска и анализа научной литературы, используемая в данном исследовании, представляла собой комплексный подход с тщательной методической экспертизой для обеспечения достоверности и обоснованности сформулированных выводов и заключения. В процессе научного поиска и исследования материалов выявленных источников были систематизированы лежащие в основе нейротоксичности и нейродегенерации патофизиологические механизмы и общепатологические особенности.

Результаты исследования и их обсуждение

Токсические процессы, развивающиеся в анатомо-топографических и функциональных структурах, отделах, компонентах и элементах нервной системы сопровождаются ее функциональными и/или структурными изменениями, что проявляется широким спектром комплексных психических, неврологических, соматовегетативных симптомов и синдромов. Формирование и развитие проявлений нейротоксического действия обусловлено острым и/или хроническим, прямым и/или опосредованным воздействием эндо- и/или экзотоксиканта

на структуры-мишени центральной нервной системы (ЦНС), вегетативной нервной системы и периферической нервной системы и может быть связано с поражением других органов и систем [1; 2, с. 79–95; 4].

Анатомо-физиологические особенности нервной системы являются базисом и первопричиной многообразия механизмов нейротоксического действия и вариативности его проявлений. Развивающиеся признаки токсического процесса являются следствием взаимодействия токсикантов с целевыми молекулами биологической системы, при этом условия взаимодействия, физико-химические свойства, пространственная структура и доза токсиканта, свойства и функциональное состояние организма или отдельных его элементов оказывают существенное влияние на механизмы формирования и проявления токсического процесса [2, с. 1–20]. В научной среде нейротоксикологов принято дифференцировать острые, подострые и хронические нейротоксические процессы и выделять среди них центральные и/или периферические, а также характеризовать их как преимущественно сопровождающиеся структурными и/или функциональными изменениями [1; 4; 5].

Существует мнение, что развитие острого нейротоксического процесса, как правило, сопровождается преимущественно функциональными изменениями, при этом изменения морфологической структуры ткани и клеток если и возникают, то, вероятно, носят временный и обратимый характер. При этом авторы отмечают, что при явлениях хронической нейротоксичности на первый план выходят явления полной или частичной нейродегенерации, которая неминуемо сопровождается проявлениями нарушения функции нервной системы [4–6].

В целом нейротоксиканты подразделяются на те, которые вызывают преимущественно органические (структурные) повреждения нервной ткани (отдельных компонентов), или те, которые изменяют ее функцию. При этом нарушение функционирования нервной системы под воздействием нейротоксиканта может реализовываться путем изменения концентрации нейротрансмиттеров и/или их дисбаланса, за счет формирования дисфункции ионных каналов, модификации пластического и/или энергетического обмена клеток нервной ткани, а также через изменение мозговой гемо- или ликвородинамики [6–8]. Однако встречается большая группа веществ, которые способны первично инициировать структурные или нейродегенератив-

ные изменения, например демиелинизацию нервных волокон и аксональную дегенерацию, нарушение целостности мембран нейронов, спонтанную деполяризацию и гибель клеток [4; 9; 10]. Тем не менее в подавляющем большинстве случаев следует говорить о структурно-функциональных нарушениях в центральных и/или периферических отделах нервной системы, а соответственно, о большей или меньшей степени выраженности нейродегенерации и сопровождающих ее функциональных изменениях или, наоборот, о функциональных нарушениях и сопровождающих их явлениях нейродегенерации [7; 9].

На сегодняшний день можно констатировать, что нейродегенерация, как проявление нейротоксического действия химических веществ, – комплекс универсальных патофизиологических и патологоанатомических процессов, инициированных нейротоксикантом, включающий, в той или иной степени, нейровоспаление, оксидативный стресс, эксайтотоксичность, митохондриальную дисфункцию, подавление нейрогенеза и глиогенеза, эндотелиальную дисфункцию и повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), аутофагию, апоптоз и некроз [1]. Патогенез нейротоксического действия и связанной с ним нейродегенерации обусловлен параллельно и/или последовательно развивающимися взаимозависимыми процессами нарушения регуляции гомеостаза и нарушенными и/или извращенными местными и системными защитно-приспособительными реакциями. При этом последовательность возникновения патогенетических элементов, динамика их трансформации и степень вовлечения и значимости для текущего состояния и исхода могут отличаться в зависимости от химического агента, запускающего токсический процесс [2, с. 1–20; 4; 5].

Принято считать, что большинство нейротоксикантов и вызываемые ими нейротоксические патогенетические процессы вариативно, но неизменно, прямым или косвенным образом способствуют подавлению антиоксидантной защиты нейронов и увеличению выработки активных форм кислорода (АФК), реактивных форм азота и других реакционноспособных радикалов [11]. Развивающийся на этом фоне окислительный стресс оказывает влияние на метаболизм нейромедиаторов, подвергаящихся избыточному аутоокислению, что приводит в том числе к образованию хинонов и прогрессированию образования АФК [5; 11; 12]. Отмечено возможное накопление активных форм кислорода в процес-

се синтеза моноаминов [4]. Образующиеся избыточные активные радикалы повреждают клеточные структуры, включая белки, липиды и ДНК, что приводит к формированию «порочного круга» и способствует дисфункции нейронов и окружающих клеточных структур [13]. Оксидативный стресс приводит к нарушению работы митохондрий, ослабляет эффективность цепочки передачи электронов и вызывает дисфункцию митохондрий, которая, в свою очередь, способствует повышенной продукции АФК и создает еще один «порочный круг», усугубляющий нейродегенерацию [14–16]. Кроме того, в развитии нарушения функции митохондрий ключевую роль играет дисбаланс уровня кальция внутри них [4]. Поскольку митохондрии в данных условиях не могут поддерживать энергетический баланс клетки, то выживаемость нейронов снижается и активируются апоптотические пути [12; 17; 18].

Эксайтотоксичность является еще одним важным фактором, сопровождающим нейротоксичность, она обусловлена дисбалансом в передаче сигналов глутаматом [19; 20]. Под эксайтотоксичностью понимают патологический процесс, вызванный чрезмерной и/или длительной стимуляцией ионотропных рецепторов глутамата, приводящей к увеличению внутриклеточной концентрации кальция, что вызывает активацию ряда ферментов, разобщение митохондриальной транспортной цепи, повреждение нейронов, а как следствие, аутофагию, апоптоз и некроз [4; 5; 19].

L-глутаминовая кислота выступает одним из ключевых нейротрансмиттеров и субстратов в ЦНС млекопитающих, также являясь сигнальной внутри- и внеклеточной сигнальной молекулой. Постсинаптические рецепторы глутамата вовлечены в процессы синаптической пластичности, с помощью которой реализуются в том числе когнитивные функции мозга [20]. Изучение механизмов инициации и формирования нейродегенерации под воздействием глутамата, агонистов его рецепторов и веществ, способствующих дисбалансу нейромедиаторов, с гиперактивацией подтипов глутаматергических синапсов является одним из наиболее актуальных направлений в современной нейробиологии. В ряде исследований показана значимая роль глутаматной эксайтотоксичности в патогенезе эпилепсии, бокового амиотрофического склероза, болезни Паркинсона, мигрени, ряда деменций, в том числе болезни Альцгеймера и других социально значимых неврологических нейродегенеративных заболеваний [4; 19; 20]. Кроме того, установлена повышенная чув-

ствительность мотонейронов к эксайтотоксическому повреждению, что, вероятно, обусловлено высоким уровнем экспрессии AMPA-рецепторов глутамата, но при этом низкой экспрессией кальций связывающих белков [9; 10; 13].

Помимо патогенетических механизмов нейродегенерации, связанной с действием эндогенных эксайтотоксинов, рассматривается несколько возможных механизмов прямого эксайтотоксического действия экзогенных нейротоксикантов: так, некоторые вещества вследствие структурного сходства с глутаматом способны оказывать миметическое действие на AMPA-, канинаты и NMDA-рецепторы, некоторые ингибируют Na^+ -зависимый транспортер глутамата, другие являются субстратом для Na^+ -независимой анионной транспортной системы аминокислот, высокоспецифичной для цистина и глутамата [4; 19; 20].

При нейротоксическом воздействии в условиях дисбаланса нейромедиаторных систем, из-за прямой или опосредованной гиперактивации различных типов глутаматных рецепторов, излишнее поступление ионов кальция в клетку активирует внутриклеточные сигнальные каскады, приводящие к запуску апоптоза нейронов [20]. Принято считать нейротоксическое действие глутамата реализующимся в глутамат-чувствительных нейронах ЦНС, однако установлено, что ряд нейродегенеративных патологических процессов, сцепленных с гиперактивацией рецепторов глутамата, развивается на периферии, в неглутаматергических нейронах [11–13].

Нейротоксическое действие сопровождается дисбалансом нейротрансмиттеров и избыточным высвобождением глутамата из нейронов с одновременным подавлением его поглощения астроцитами, что приводит к чрезмерной активации AMPA, канинатов и NMDA-рецепторов. Эта сверхактивация вызывает приток ионов кальция в нейроны, что, в свою очередь, стимулирует активность Ca^{2+} -чувствительных энзимов, включая нелизосомальные цистеиновые протеазы, протеасому, NO-синтазы и фосфопротеинфосфатазы, вызывая распад компонентов цитоскелетной структуры и повреждение мембранных структур клеток. Активированная NO-синтаза способствует выработке оксида азота, который вступает в реакцию с перекисью водорода, образуя опасный радикал пероксинитрит [1]. Пероксинитрит считается одним из основных факторов повреждения клеток [14; 15; 20]. Установлено, что избыточное возбуждение NMDA рецепторов провоцирует оксидативный стресс, приво-

дающий к нарушению поляризации мембран митохондрий [16]. Повышенный уровень кальция также нарушает работу митохондрий, вызывая высвобождение проапоптотических факторов, в том числе цитохрома С, и активируя каспазозависимые пути апоптоза [18]. Сочетание эксайтотоксичности и дисфункции митохондрий ускоряет гибель нейронов [17; 19; 20].

В подавляющем большинстве случаев нейромедиаторного дисбаланса, формирующегося при нейротоксических процессах, глутаматергическую эксайтотоксичность сопровождает обусловленная избытком дофамина, норадреналина и серотонина в синаптической щели, сниженным уровнем или блокадой обратного захвата этих нейротрансмиттеров, накопления их в синаптических пузырьках, ингибирование активности ферментов катаболизма моноаминергической эксайтотоксичности [11; 12]. При этом оба вида эксайтотоксичности характеризуются ростом уровня внутриклеточного Ca^{2+} и функциональными расстройствами митохондрий, повреждением структурно-функциональных элементов клетки, нейровоспалением, стимуляцией аутофагии и запуском апоптотических процессов [4; 5; 21].

В дополнение к вышеизложенному отметим, что развитие множества обусловленных нейродегенерацией патологий ассоциировано с повышением уровня гомоцистеина в крови и ликворе. Эта аминокислота способна влиять на сайты связывания глутамата или глицина NMDA рецептора, что позволяет рассматривать ее как потенциальный эндогенный активирующий лиганд глутаматергических рецепторов [20; 22; 23].

В свою очередь, эксайтотоксичность, вызванная нейротоксикантами и/или являющаяся следствием нейромедиаторного дисбаланса, также провоцирует нейровоспаление и усиливает его нейротоксические эффекты. Так, чрезмерная стимуляция нейронов активирует микроглию, резидентные иммунные клетки мозга, которые высвобождают провоспалительные цитокины, такие как $\text{TNF-}\alpha$ и $\text{IL-1}\beta$, а также АФК [20]. Кроме того, астроциты, которые в норме участвуют в выведении избытка глутамата и поддерживают работу нейронов, становятся реактивными в ответ на воздействие токсичных веществ. Реактивные астроциты усугубляют воспаление, высвобождая дополнительные цитокины, что способствует формированию еще одного цикла «обратной связи», который усугубляет повреждение нейронов, глиальных клеток и эндотелиоцитов [21–23]. Эти медиаторы вос-

паления еще больше повреждают нейроны и эндотелиоциты, что ведет к изменению проницаемости ГЭБ и позволяет периферическим иммунным клеткам проникать в ЦНС [24–26].

Взаимодействие между эксайтотоксичностью и нейровоспалением имеет решающее значение для развития долгосрочной нейродегенерации. Постоянная активация микроглии и астроцитов создает среду, которая поддерживает продолжающееся повреждение нейронов, что приводит к хроническому нейровоспалению. При этом совокупность факторов, включая прямое действие нейротоксикантов, обусловленный ими оксидативный стресс, факторы и продукты воспаления и эксайтотоксичности, острая гипоксия, гомоцистеин и другие эндогенные эндотелиотоксиканты при нейротоксическом процессе становятся ведущими звеньями патогенеза эндотелиальной дисфункции и как следствие повышения проницаемости ГЭБ [22; 25; 26].

Аутофагия является ранней клеточной реакцией на стресс, вызванный явлениями нейротоксичности, и активируется сигнальным путем mTOR. Хотя аутофагия служит для удаления поврежденных органелл и белков, длительная ее активация в ответ на воздействие нейротоксикантов может приводить к деградации важных клеточных компонентов, способствуя гибели нейронов [23]. Кроме того, комбинированное воздействие окислительного стресса и эксайтотоксичности активирует как каспазозависимые, так и каспазозависимые пути апоптоза, что приводит к фрагментации клеток и нейродегенерации [5; 24; 25].

Итак, нейродегенерация как проявление нейротоксического действия химических веществ – комплекс универсальных патофизиологических и патологоанатомических процессов, инициированных нейротоксикантом, замкнутых в «порочные круги», включающий, в большей или меньшей степени, нейровоспаление, эксайтотоксичность, оксидативный стресс, митохондриальную дисфункцию, нарушение синтеза высокоспециализированных специфических белков, подавление нейрогенеза и глиогенеза, демиелинизацию нервных волокон, аутофагию, апоптоз и некроз нейронов, формирование эндотелиальной дисфункции сосудов головного и спинного мозга и повышение проницаемости ГЭБ [4; 12; 24].

Выводы

1. В случае развития токсического процесса под действием нейротоксикантов следует в первую очередь полагать наличие структурно-функциональных наруше-

ний в центральных и/или периферических отделах нервной системы, а соответственно, большую или меньшую степень выраженности нейродегенерации и сопровождающих ее функциональных изменений или напротив функциональные нарушения и сопровождающие их явления нейродегенерации.

2. В патогенезе развития нейротоксичности и сопровождающей ее нейродегенерации ключевое место занимают процессы нарушения регуляции гомеостаза нервной системы и общебиологические защитно-приспособительные реакции, совокупность которых на организменном уровне приводит к серьезным медицинским проблемам, включая танатогенные риски.

3. Патогенез нейротоксического действия и связанной с ней нейродегенерации – мультифакторный феномен, когда параллельно и/или последовательно развиваются несколько взаимозависимых патологических процессов, при этом степень их вовлечения и динамика формирования могут отличаться в зависимости от химического агента, запускающего токсический процесс.

В заключение следует отметить, что нейротоксичность является сложным многоуровневым и многоаспектным патофизиологическим процессом, связанным единичными компонентами патогенеза, обуславливающими в том числе механизмы нейродегенерации при острых и хронических эндо- и экзотоксических воздействиях и требующими учета не только местных реакций и преобразований в анатомо-топографических и функциональных структурах, отделах, компонентах и элементах нервной системы, но и системных общебиологических защитных, адаптационных реакций в организме, которые могут оказывать существенное влияние на течение, прогноз и исход нейротоксического поражения.

Список литературы

1. Постников С.С., Костылева М.Н., Грацианская А.Н., Ермилин А.Е., Строк А.Б., Шатунов С.М. Нейротоксичность лекарств // *Качественная клиническая практика*. 2017. № 4. С. 68–72. DOI: 10.24411/2588-0519-2017-00032.
2. Экспериментальная и клиническая нейротоксикология. 2-е изд. / Под ред. Питера С. Спенсера, Герберта Г. Шаумбурга (пер. с англ. Нины В. Зайцевой). Photon Books, с разрешения издательства Оксфордского университета, 2015. 239 с. UBN: 015-A94510112013.
3. Иванов М.Б. Токсикология. Т. I. Начала токсикологии: монография. Гатчина: Княгиня Ольга, 2024. 224 с. ISBN: 978-5-6050887-8-3.
4. Головки А.И., Ивницкий Ю.Ю., Иванов М.Б., Рейнюк В.Л. Универсальность феномена «нейротоксичность» (обзор литературы) // *Токсикологический вестник*. 2021. Т. 29. № 5. С. 4–16. DOI: 10.36946/0869-7922-2021-29-5-4-16.
5. Wang J., Hao Y., Ma D., Feng L., Yang F., An P., Su X., Feng J. Neurotoxicity mechanisms and clinical implications of six common recreational drugs // *Frontiers Pharmacology*. 2025. Vol. 16. P. 1–16. DOI: 10.3389/fphar.2025.1526270.
6. Антонова К.В., Танамян М.М. Диабетическая нейропатия как мультисистемный процесс // *Эффективная фармакотерапия*. 2022. Т. 18. № 30. С. 28–37. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-30-28-37.
7. Гребеньков С.В., Кочетова О.А., Милутка Е.В., Малькова Н.Ю. Профессиональная полиневропатия: современный взгляд на проблему в России и за рубежом. Обзор литературы // *Гигиена и санитария*. 2019. Т. 98. № 6. С. 631–635. DOI: 10.47470/0016-9900-2019-98-6-631-635.
8. Овезов А.М., Князев А.В., Пантелеева М.В., Лобов М.А., Борисова М.Н., Луговой А.В. Послеоперационная энцефалопатия: патофизиологические и морфологические основы ее профилактики под общим наркозом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика // *Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика*. 2015. Т. 7. № 2. С. 61–66. DOI: 10.14412/2074-2711-2015-2-61-66.
9. Завалий Л.Б., Петриков С.С., Симонова А.Ю. Поцхверия М.М., Остапенко Ю.Н., Гаджиева М.Г. Характеристика неврологических расстройств у пациентов с острым отравлением таллием // *Consilium Medicum*. 2019. Т. 21. № 2. С. 24–30. DOI: 10.26442/20751753.2019.2.180162.
10. Захарова М.Н., Бакулин И.С., Абрамова А.А. Токсические поражения двигательных нейронов // *Нейрохимия*. 2021. Т. 38. № 4. С. 364–377. DOI: 10.31857/S1027813321040166.
11. Adamu A., Li S., Gao F. and Xue G. The role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases: current understanding and future therapeutic targets // *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2024. Vol. 16. P. 1347987. DOI: 10.3389/fnagi.2024.1347987.
12. Wareham L.K., Liddel S.A., Temple S., Benowitz L.I., Di Polo A., Wellington C., Goldberg J.L., He Z., Duan X., Bu G., Davis A.A., Shekhar K., La Torre A., Chan D.C., Canto-Soler M.V., Flanagan J.G., Subramanian P., Rossi S., Brunner T., Bovenkamp D.E., Calkins D.J. Solving neurodegeneration: common mechanisms and strategies for new treatments // *Molecular Neurodegeneration*. 2022. Vol. 17, Is. 23. P. 1–29. DOI: 10.1186/s13024-022-00524-0.
13. Мухамедьяров М.А., Мартынов А.В., Петухова Е.О., Григорьев П.Н., Эшпай Р.А., Ризванов А.А., Зефирова А.Л. Периферическая дисфункция как один из механизмов патогенеза нейродегенеративных заболеваний // *Гены и Клетки*. 2015. Т. 10. № 4. С. 8–14. DOI: 10.23868/gc120465.
14. Шлапакова Т.И., Костин Р.К., Тягунова Е.Е. Активные формы кислорода: участие в клеточных процессах и развитии патологии // *Биоорганическая химия*. 2020. Т. 46. № 5. С. 466–485. DOI: 10.31857/S013234232005022X.
15. Абаленихина Ю.В., Космачевская О.В., Топунов А.Ф. Пероксинитрит: токсический агент и сигнальная молекула (обзор) // *Прикладная биохимия и микробиология*. 2020. Т. 56. № 6. С. 523–535. DOI: 10.31857/S0555109920060021.
16. Dmytriv T.R., Duve K.V., Storey K.B. and Lushchak V.I. Vicious cycle of oxidative stress and neuroinflammation in pathophysiology of chronic vascular encephalopathy // *Frontiers in Physiology*. 2024. Vol. 15. P. 1443604. DOI: 10.3389/fphys.2024.1443604.
17. Бельских Э.С., Звягина В.И., Урясьев О.М. Современные представления о патогенезе и подходах к коррекции митохондриальной дисфункции // *Наука молодых (Eruditio Juvenum)*. 2016. Vol. 1. С. 104–112. URL: https://naukamolod.rzgm.ru/uploads/art/art207_951569.pdf (дата обращения: 20.06.2025).
18. Шакова Ф.М., Кирова Ю.И., Романова Г.А. Современный этап нейропротекции – развитие митохондриально-направленных подходов // *Патогенез*. 2020. Т. 18. № 2. С. 4–19. DOI: 10.25557/2310-0435.2020.02.4-19.
19. Архипов В.И., Капралова М.В., Першина Е.В. Экаситотоксичность и экспериментальные подходы к нейропротекции // *Современные проблемы науки и образования*. 2013. № 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=10431> (дата обращения: 20.06.2025).

20. Armada-Moreira A., Gomes J.I., Pina C.C., Savchak O.K., Gonçalves-Ribeiro J., Rei N., Pinto S., Morais T.P., Martins R.S., Ribeiro F.F., Sebastião A.M., Crunelli V. and Vaz S.H. Going the Extra (Synaptic) Mile: Excitotoxicity as the Road Toward Neurodegenerative Diseases // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2020. Vol. 14. P. 90. DOI: 10.3389/fncel.2020.00090.
21. Clark I.A., Vissel B. Excess cerebral TNF causing glutamate excitotoxicity rationalizes treatment of neurodegenerative diseases and neurogenic pain by anti-TNF agents // *J Neuroinflammation*. 2016. Vol. 13. P. 236. DOI: 10.1186/s12974-016-0708-2.
22. Дубченко Е.А., Иванов А.В., Бойко А.Н., Спирина Н.Н., Гусев Е.И., Кубатиев А.А. Гипергомоцистеинемия и эндотелиальная дисфункция при сосудистых и аутоиммунных заболеваниях головного мозга // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019. Т. 119. № 11. С. 133–138. DOI: 10.17116/jnevro2019119111133.
23. Holton K.F. Micronutrients May Be a Unique Weapon Against the Neurotoxic Triad of Excitotoxicity, Oxidative Stress and Neuroinflammation: A Perspective // *Frontiers in Neuroscience*. 2021. Vol. 15. P. 726457. DOI: 10.3389/fnins.2021.726457.
24. Kaur B., Sharma P.K., Chatterjee B., Bissa B., Natarayan V., Ramasamy S., Bhat A., Lal M., Samaddar S., Banerjee S. and Roy S.S. Defective quality control autophagy in Hyperhomocysteinemia promotes ER stress and consequent neuronal apoptosis through proteotoxicity // *Cell Commun Signal*. 2023. Vol. 21. P. 258. DOI: 10.1186/s12964-023-01288-w.
25. Зенков Н.К., Чечушков А.В., Кожин П.М., Мартинович Г.Г., Кандалинцева Н.В., Меньщикова Е.Б. Аутофагия как механизм защиты при окислительном стрессе // *Бюллетень сибирской медицины*. 2019. Т. 18. № 2. С. 195–214. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-2-195-214.
26. Ивницкий Ю.Ю., Рейнюк В.Л., Иванов М.Б., Краснов К.А., Вакуненко О.А., Шефер Т.В. Сосудистый эндотелий при острых отравлениях // *MEDLINE.RU*. 2020. Т. 21. С. 976–1004. URL: <https://medline.ru/public/art/tom21/art78.html> (дата обращения: 14.03.2025).