

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

О. Н. Гайкова¹, А. А. Козлов¹, Г. Г. Катрецкая¹, М. В. Мельникова¹, А. С. Мелехова¹, А. А. Бондаренко¹, Ю. О. Соколова¹, Е. Д. Бажанова^{1,2} ✉

¹ Научно-клинический центр токсикологии имени С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

² Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

Воздействие различных токсикантов на ткани организма вызывает в них патологические изменения, в итоге приводящие к дистрофическим и некротическим изменениям. Из-за высокой метаболической активности и неспособности клеток к самовозобновлению нервная система наиболее уязвима к влиянию экзогенных веществ как химической, так и биологической природы. Нейротоксиканты приводят к нарушению питания клеток и в итоге к нейродегенерации. Нейроны могут погибать как вследствие апоптоза, так и некроза.

Ключевые слова: токсическое поражение, нервная система, дистрофия, апоптоз, нейродегенерация.

Финансирование: работа проведена в рамках выполнения Государственного задания ФМБА России № 388-00071-24-00 (код темы 64.004.24.800) и при поддержке Государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-24-00.

Вклад авторов: О. Н. Гайкова, Ю. О. Соколова, Е. Д. Бажанова, А. А. Козлов — анализ литературы, сбор и обработка материала, написание и редактирование текста; Г. Г. Катрецкая, М. В. Мельникова, А. С. Мелехова, А. А. Бондаренко — редактирование, оформление, утверждение окончательного варианта статьи.

✉ **Для корреспонденции:** Елена Давыдовна Бажанова
ул. Бехтерева, д. 1, г. Санкт-Петербург, Россия; 192019; bazhanovae@mail.ru

Статья получена: 15.05.2024 **Статья принята к печати:** 17.06.2024 **Опубликована онлайн:** 28.06.2024

DOI: 10.47183/mes.2024.025

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF TOXIC BRAIN DAMAGE

Gaikova ON¹, Kozlov AA¹, Katretskaya GG¹, Melnikova MV¹, Melekhova AS¹, Bondarenko AA¹, Sokolova YuO¹, Bazhanova ED^{1,2} ✉

¹ Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical Biological Agency, Saint-Petersburg, Russia

² Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russia

The effects of various toxicants on the body tissues cause tissue abnormalities resulting in dystrophic changes and necrosis. The nervous system is the most vulnerable to the effects of exogenic substances, both chemical and biological, due to high metabolic activity and the cells' incapability of self-renewal. Neurotoxicants lead to disturbances of cellular nutrition and eventually to neurodegeneration. Neurons can die due to both apoptosis and necrosis.

Keywords: toxic damage, nervous system, dystrophy, apoptosis, neurodegeneration

Funding: the study was conducted as part of the State Assignment of the FMBA of Russia No. 388-00071-24-00 (theme code 64.004.24.800) and supported by the State Assignment of the Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS No. 075-00264-24-00.

Author contribution: Gaikova ON, Sokolova YuO, Bazhanova ED, Kozlov AA – literature review, data acquisition and processing, manuscript writing and editing; Katretskaya GG, Melnikova MV, Melekhova AS, Bondarenko AA – editing, formatting, approval of the final version of the article.

✉ **Correspondence should be addressed:** Elena D. Bazhanova
Bekhtereva, 1, Saint-Petersburg, Russia; 192019; bazhanovae@mail.ru

Received: 15.05.2024 **Accepted:** 17.06.2024 **Published online:** 28.06.2024

DOI: 10.47183/mes.2024.025

Нормальное функционирование мозга зависит от сложных взаимодействий между нейротрансмиттерами, гормонами, ферментами и электролитами. Многие химически сложные вещества могут вмешаться в эти взаимодействия и нарушить их. В настоящее время известно свыше 100 000 химических соединений, из них 25% способны повредить головной мозг [1]. Вероятно, в окружающей среде присутствует еще много нераспознанных нейротоксинов. Центральная нервная система (ЦНС) в некоторой степени защищена от токсического воздействия гематоэнцефалическим барьером, но некоторые соединения могут беспрепятственно его преодолеть, например, неполярные жирорастворимые вещества. Нейроны уязвимы к токсическому воздействию из-за высокого содержания в них липидов и высокого метаболизма [2].

Воздействие нейротоксинов может вызвать ряд симптомов, все они неспецифичны. Острые токсические энцефалопатии часто проявляются симптомами спутанности сознания, дефицита внимания, судорог и комы. Считается, что большая часть этого созвездия симптомов связана с повреждением капилляров ЦНС, гипоксией и отеком мозга. При правильной и своевременном лечении

неврологические симптомы могут полностью исчезнуть, но даже единовременное воздействие токсина может оставить последствия. При хроническом, незначительном воздействии малых доз токсина симптомы могут проявляться медленно и в течение некоторого времени оставаться незамеченными. Они, как правило, включают изменения настроения, усталость, нарушения памяти и когнитивных функций. После удаления токсина может наступить улучшение, но если энцефалопатия была тяжелой или воздействие длилось продолжительное время, неврологический дефицит может остаться надолго. Время достижения пика выздоровления от хронической энцефалопатии, вызванной токсинами, может занять от нескольких месяцев до нескольких лет [3].

Особенно опасно токсическое воздействие в период формирования мозга. Имеющиеся данные указывают на то, что воздействие повсеместно распространенных токсикантов, таких как мелкие твердые частицы, марганец и многие фталаты, связано с изменением траекторий развития, физического и психического здоровья на протяжении всей жизни [4]. Лабораторные и клинические исследования показали, что развивающийся мозг

отличается уникальной чувствительностью к токсическим агентам [5].

До недавнего времени токсические невропатии и поражения головного мозга считали редкими явлениями и их причинами были в основном отравления алкоголем или побочные эффекты химиотерапевтических агентов. На передний план их вывело развитие новых методов лечения злокачественных новообразований, улучшение диагностики и увеличение их доли в общей заболеваемости. Внедрение иммунотерапии привело к увеличению числа случаев токсических невропатий и необходимости развития методов их диагностики и лечения [6].

Другой проблемой стало применение анестезии. Растет беспокойство тем, что как молодой, так и пожилой мозг может быть уязвим к вредному воздействию многих современных анестетиков. В исследованиях на животных получены убедительные доказательства того, что воздействие седативных средств и анестезии вызывает морфологическое повреждение клеток головного мозга и нейрокогнитивные нарушения, однако эти данные трудно экстраполировать на человека. Анестетики могут вызывать апоптоз нейронов и глиальных клеток. Механизмы их токсического воздействия включают возбуждающую нейротрансмиссию, потерю гомеостаза кальция, индукцию нейровоспаления и модуляцию трофических факторов [7].

Основные характеристики токсического поражения нервной системы

Токсическое поражение нервной системы, как и всего организма в целом, характеризуется активацией дистрофических и некротических процессов.

Из-за морфологических особенностей нервной системы и ее высокой уязвимости к неблагоприятным факторам, патологические процессы в ней, особенно в головном мозге, значительно отличаются от таковых в других органах и системах человека. Воздействие на организм новых или недостаточно изученных химических соединений и не известных ранее инфекций ставит

перед патологоанатомами, судебно-медицинскими экспертами, профпатологами задачи по диагностике и лечению этих видов патологии. Одной из задач государственной и биологической безопасности Российской Федерации являются разработка и применение технологий диагностики, лечения и профилактики нарушений здоровья, связанных с негативным воздействием опасных химических и биологических факторов. Головной мозг и нервная система в целом — наиболее уязвимые объекты воздействия как химических, так и биологических патологических агентов. В то же время даже общепатологические процессы, протекающие в нервной ткани, т. е. возможность отдифференцировать норму от патологии в литературе, особенно отечественной, представлены явно недостаточно. Единичные монографии посвящены частным вопросам диагностики опухолей нервной системы [8], сосудистой патологии [9, 10].

В то же время общепатологические процессы, такие как повреждение, атрофия, нарушение кровообращения, воспаление, имеющие в нервной системе свои особенности, изложены только в единичных монографиях [11]. Нейрогистологи уделяют внимание только отдельным элементам ткани головного мозга, чаще всего нейронам [12], и в них описывают такие виды патологии и в таком разнообразии, которое может только запутать патологоанатома. Патология других элементов нервной системы: клеток глии, нейропиля, миелина, внутримозговых сосудов головного мозга — подробно нигде не описана.

Повреждение имеет различные морфологические проявления на клеточном и тканевом уровнях. Повреждения могут быть поверхностные и обратимые или глубокие и необратимые. Можно выделить повреждение отдельной клетки или ткани, на тканевом уровне этот процесс может быть представлен дистрофией и некрозом.

Среди клеточных дистрофий для нервной системы наиболее распространенной считается пигментная дистрофия, проявляющаяся накоплением пигмента-липофусцина, которое происходит как в норме с

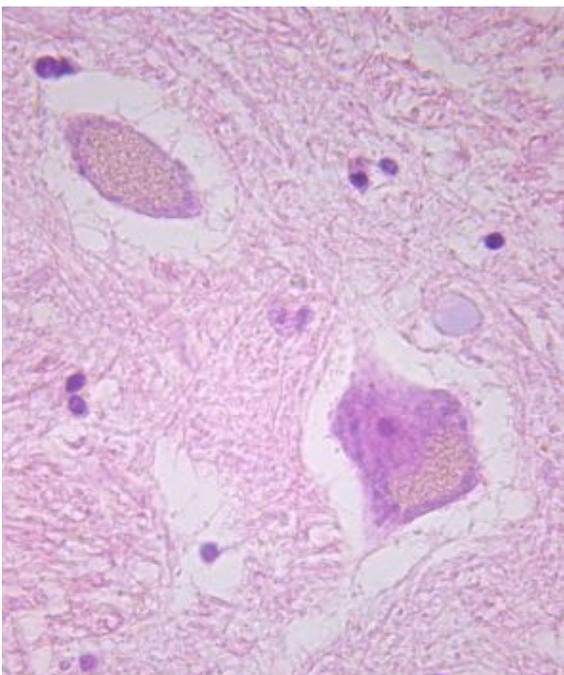


Рис. 1. Липофусцин в цитоплазме нейронов, множественные светло-желтые гранулы, секционный материал. Окраска гематоксилином и эозином; × 630

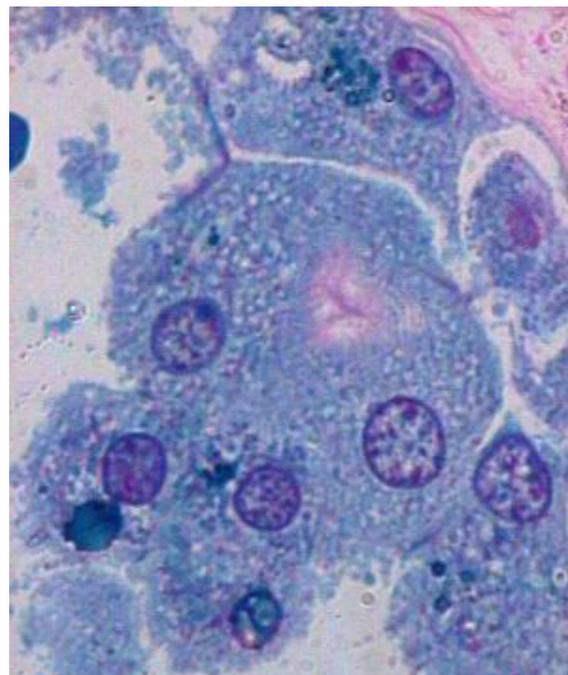


Рис. 2. Липофусцин в эпителии сосудистого сплетения, сине-зеленые гранулы в цитоплазме, секционный материал. Окраска альциановым синим; × 1000

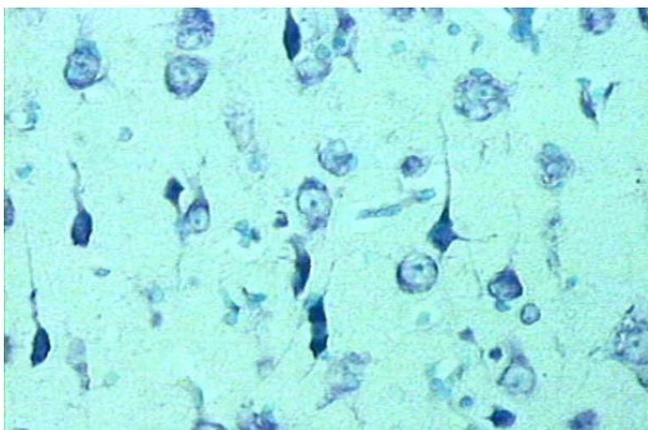


Рис. 3. Кора височной доли, острое набухание нейронов, клетки-тени, темные, сморщенные нейроны, биопсийный материал. Окраска по методу Ниссля; $\times 400$

возрастом, так и при воздействии токсикантов — алкоголя и наркотиков. В большинстве наблюдений липофусцин накапливается в нейронах (рис. 1), но при наркомании патогномичным является накопление его в эпителии сосудистого сплетения (рис. 2), где до 30 лет он не встречается ни в норме, ни при других видах патологии. Также этот пигмент иногда выявляют в астроцитах, олигодендроцитах и перicyтах. Липофусцин представляет собой гликолипопротеид, выявляемый в виде золотистых или коричневых гранул независимо от применяемой окраски. При исследовании с помощью электронной микроскопии эти гранулы имеют различную электронную плотность [13, 14].

Липофусцин состоит из липидов, металлов и неправильно свернутых белков, обладает свойством аутофлуоресценции. Помимо нервной системы, его можно обнаружить в кардиомиоцитах и коже. В ЦНС липофусцин накапливается в виде агрегатов, очерчивая специфический паттерн старения как в физиологических, так и в патологических состояниях, изменяя цитоскелет нейронов, клеточный транспорт и метаболизм, также он связан с потерей нейронов, пролиферацией и активацией глии. Традиционно накопление липофусцина считали вторичным следствием процесса старения, связанного с различными нейродегенеративными расстройствами. Однако новые данные указывают на активную роль агрегатов липофусцина в процессах старения и нейродегенерации [15].

Другой характерный для нервной системы вид дистрофии — гидропическая — проявляется набуханием нейронов в ответ на токсические повреждения. Острое набухание обратимо и связано с избыточным накоплением жидкости в клетке. Нейрон при этом округляется, цитоплазма и ядро светлеют, теряется тигроид. Причиной развития такой дистрофии может быть гипоксия, интоксикация и другие факторы, ведущие к повреждению клетки и увеличению осмоляльности ее цитоплазмы.

Резкое снижение осмоляльности плазмы вызывает быстрое поглощение воды астроцитами, но не нейронами, тогда как оба типа клеток набухают вследствие ишемии. Однако эти нарушения принципиально различны на клеточном уровне. Астроциты осмотически набухают или сжимаются, поскольку в них экспрессируются функциональные водные каналы, аквапорины, тогда как в нейронах функциональные аквапорины отсутствуют, и поэтому они сохраняют объем. Тем не менее, как нейроны, так и астроциты немедленно набухают, когда приток крови

к мозгу нарушается после начала инсульта, внезапной остановки сердца или черепно-мозговой травмы. В каждой ситуации набухание нейронов является прямым результатом распространяющейся деполяризации (SD), возникающей при нарушении работы АТФ-зависимой натрий/калиевой АТФазы (насос Na^+/K^+). Хотя эти механизмы до конца не изучены, они опровергают догму о том, что набухание нейронов связано с поглощением воды, управляемым осмотическим градиентом с аквапоринами в качестве проводника [16].

Когда токсикант прекращает действие, нейрон может снова вернуться в нормальное состояние, приняв треугольную форму, но если повреждения слишком сильны и необратимы, он превращается в «клетку-тень». Такие изменения характерны для острого отравления угарным газом [17, 18] и нейротоксических последствий отравлений веществами судорожного действия [19].

Еще одним вариантом дистрофии может быть появление темных нейронов. При исследовании с помощью световой микроскопии они кажутся уменьшенными в объеме, имеют, как правило, палочковидную форму, резко окрашены гематоксилином либо тионином, ядро в них практически не визуализируется. Одинаковые при световой микроскопии, эти клетки под электронным микроскопом могут быть разделены на два вида: первый — это предшественники некроза, за которым следует пикноз и рексис ядра и цитоплазмы, а второй (более частый) — это состояние напряжения нейрона, его повышенной активности с накоплением органелл. В некоторых участках коры преобладает только один тип изменений, чаще это острое набухание, но в некоторых полях зрения могут сочетаться и острое набухание и темные, сморщенные нейроны (рис. 3).

Такие нейроны тоже не обязательно погибнут. В эксперименте по моделированию септопластики у крыс появление темных и р53-позитивных нейронов в гиппокампе можно рассматривать как типичный ответ нервной ткани на стресс. Пик роста экспрессии белка р53 в цитоплазме нейронов полей CA1 и CA2 приходился на 2–4-е сутки после операции, а на 6-е сутки количество этих нейронов уменьшалось. Предположительно, белок р53 может не только запускать активацию поврежденных нейронов гиппокампа, но и играть нейропротекторную роль [20].

Для различных участков коры головного мозга характерны разные дистрофические изменения, но где-то они могут сочетаться, и в поле зрения видно, как набухшие, так и темные сморщенные клетки.

Характерной особенностью нервной системы является наличие миелиновых оболочек вокруг отростков нейронов — аксонов и они тоже могут подвергаться атрофии. В литературе, как отечественной [11], так и зарубежной [21, 22, 23], вариантам миелинопатий уделяется мало внимания. Рассматривают лишь процессы демиелинизации, основной причиной которой считается гибель олигодендроглиоцитов [22, 24]. Более детальные классификации повреждений миелиновой оболочки отсутствуют, как нет и единой общепринятой. Это же характерно для патологий аксонов. Токсические периферические невропатии являются важной формой приобретенной полиневропатии, вызываемой различными ксенобиотиками и токсикантами. Первичное повреждение происходит в наиболее дистальных частях нервов, в частности, в толстомиелинизированных аксонах большого диаметра с самым высоким метаболизмом. Начальное поражение представляет собой отек и изменение цвета

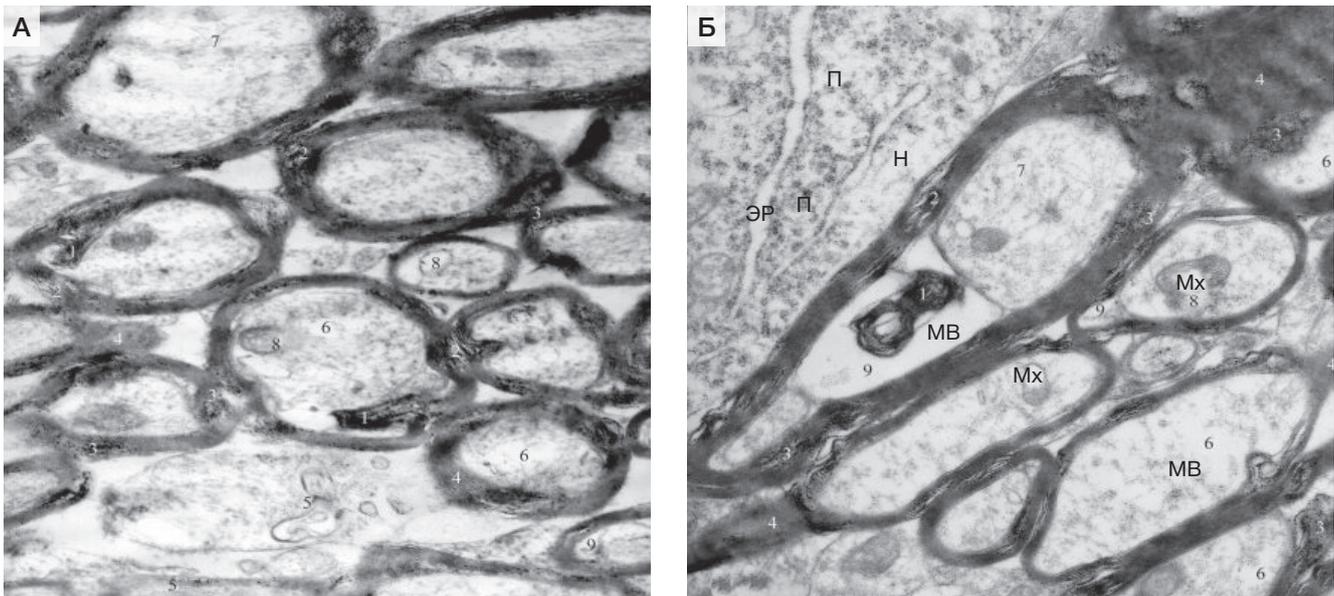


Рис. 4. Изменения миелиновых волокон белого вещества. **А.** $\times 20\,000$. **Б.** $\times 16\,000$. МВ — миелиновое волокно; Н — нейрон; ЭР — эндоплазматический ретикулум; П — полисомы; Мх — митохондрия; 1 — нарушение конфигурации миелиновой оболочки; 2 — расслоение; 3 — зернистый распад; 4 — гомогенизация; 5 — демиелинизация; 6 — просветление матрикса осевого цилиндра; 7 — дезориентация нейрофиламентов; 8 — деструкция митохондрий; 9 — периаксональный отек, экспериментальный материал (крысы). Электронограммы.

(бледность либо усиление интенсивности окрашивания), которое со временем переходит к фрагментации аксона. Прилегающая миелиновая оболочка разрушается в результате вторичной реакции. Основным поражением является сегментарная демиелинизация. Остатки нервных волокон разлагаются шванновскими клетками, которые могут функционировать как фагоциты, или проникающими макрофагами [25].

Среди изменений миелиновой оболочки на микроскопическом уровне при световой микроскопии и электронной выделяют разволокнение, расслоение, зернистый распад, гомогенизацию и демиелинизацию. Лишившийся миелина аксон подвергается отеку и деструкции осевого цилиндра.

Миелинопатия

1. Расслоение — нарушение периодичности плотно прилегающих друг к другу слоев миелиновой оболочки с образованием между отдельными ламеллами расширенных участков со значительными пустотами.

2. Разволокнение — нарушение конфигурации миелиновой оболочки — вид деформации миелина, при котором наблюдается несоответствие длины окружности осевого цилиндра и покрывающей его миелиновой оболочки, в результате чего образуются выпячивания складок ламелл как наружу, так и внутрь волокна.

3. Зернистый распад — вид локальной деструкции миелиновой оболочки, при которой строгая упорядоченность слоев миелина заменяется гранулярной фрагментацией мембран.

4. Гомогенизация миелина — вид локальной или тотальной деструкции миелиновой оболочки, характеризующийся ферментативным распадом мембран до состояния дисперсности различной электронной плотности.

Нередко наблюдаются сочетания расслоения с разволокнением миелиновой оболочки, а также зернистый распад с гомогенизацией миелина (рис. 4А, Б).

5. Демиелинизация — истончение миелиновой оболочки за счет резкого уменьшения количества ламелл,

составляющих ее структуру, или полное отсутствие миелиновой оболочки.

6. Ремиелинизация — восстановление истонченной миелиновой оболочки.

7. Гипермиелинизация — чрезмерное увеличение количества ламелл в миелиновой оболочке, приводящее к выраженному сужению осевого цилиндра [11].

Демиелинизация встречается часто при множестве патологий, но ее роль изучена недостаточно и не считается ведущей.

В лучевой диагностике существует термин «лейкоареоз». При сопоставлении посмертных МРТ и данных морфологии выявлено, что одним из видимых эквивалентов этого МРТ-феномена является разрежение нейропиля, сопровождающееся демиелинизацией.

Некроз — это гибель клеток или тканей в живом организме. Гибель отдельных клеток может происходить как путем некроза, так и апоптоза (запрограммированной гибели клеток). Понятие «некроз» патологоанатому хорошо знакомо, а понятие апоптоз относительно новое, и его диагностика может вызывать некоторые трудности, так как речь идет о поражении клеток при отсутствии воспаления и лизиса клетки.

Апоптоз

Световая микроскопия позволяет предположить наличие апоптоза. Характерным признаком начала апоптоза являются конденсация хроматина в ядре клетки, которое затем фрагментируется, каждый фрагмент окружается цитоплазмой и формируется апоптоидное тельце, которые поглощаются макрофагами. Для диагностики апоптоза используют электронную микроскопию, иммуногистохимические методы и метод обнаружения апоптоза TUNEL. Программированная гибель клеток определялась при большинстве хронических заболеваний и токсических поражений нервной системы. Иммуногистохимические исследования головного мозга людей показали, что нейроны коры дают положительную реакцию с онкосупрессором p53, контролирующим состояние ДНК в клетке и запускающим программу клеточной

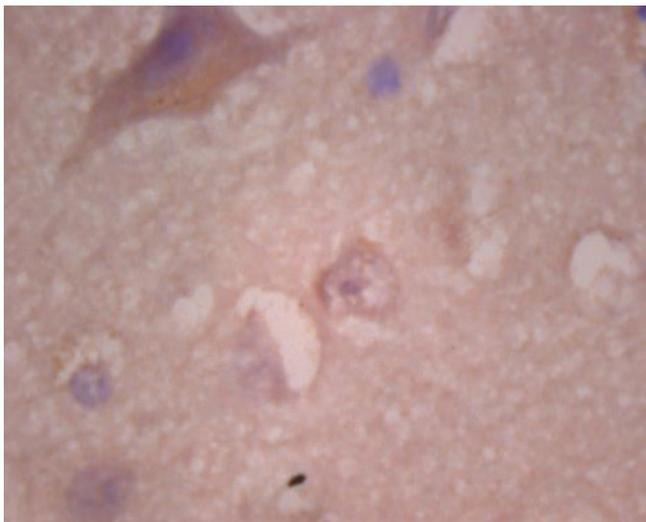


Рис. 5. В ядре «нейрона деменции» определяется ген-онкосупрессор. В цитоплазме крупного нейрона типичного строения большое количество липофусцина (секционный материал). Иммуногистохимическая реакция p53; $\times 1000$

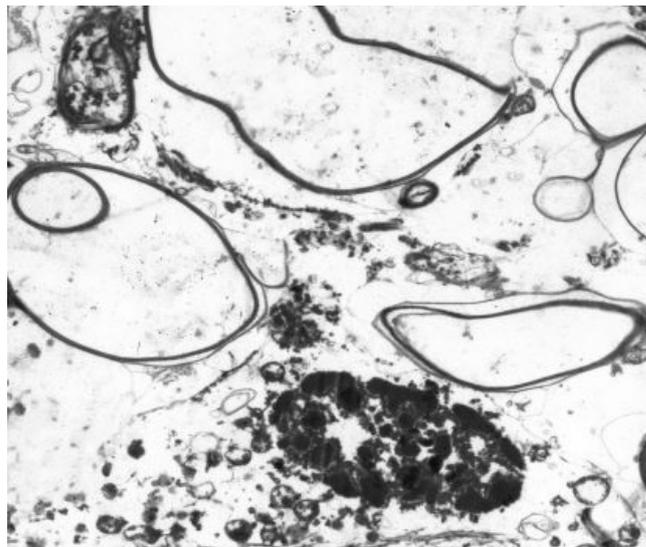


Рис. 6. Участки белого вещества. Нитевидное миелиновое волокно с прозрачными осевыми цилиндрами. Рядом олигодендроцит с признаками апоптоза (секционный материал). Электроннограмма; $\times 5000$

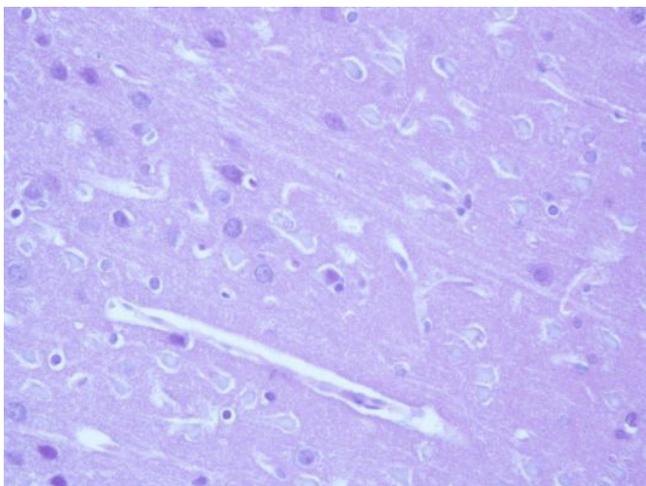


Рис. 7. Кора головного мозга. Расширены периваскулярные пространства. Большинство нейронов — «клетки-тени», единичные — с явлениями нейронофагии. Очаги выпадения нейронов, экспериментальный материал (крысы). Окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$

гибели (апоптоза) при повреждении ДНК и невозможности репарации (рис. 5, 6).

Некроз клеток, в частности нейронов, может идти двумя путями: цитолиза и циторексиса. Цитолиз для нейрона — это продолжение процесса острого набухания, когда он переходит в необратимую стадию «клетки-тени», а циторексис развивается в исходе сморщивания нейронов с дальнейшим распадом его ядра на фрагменты.

Клинико-морфологическими формами некроза головного мозга являются прямые (травматическое и токсическое повреждение) и не прямые некрозы — чаще всего связанные с нарушениями кровообращения. Для токсического повреждения ткани головного мозга наиболее характерны мелкие очаги некроза, часто элективного, при котором повреждаются только некоторые элементы ткани, а часть из них сохраняется (рис. 7–8), такие очаги проявляются разрежением нейрона и глиопенией [11].

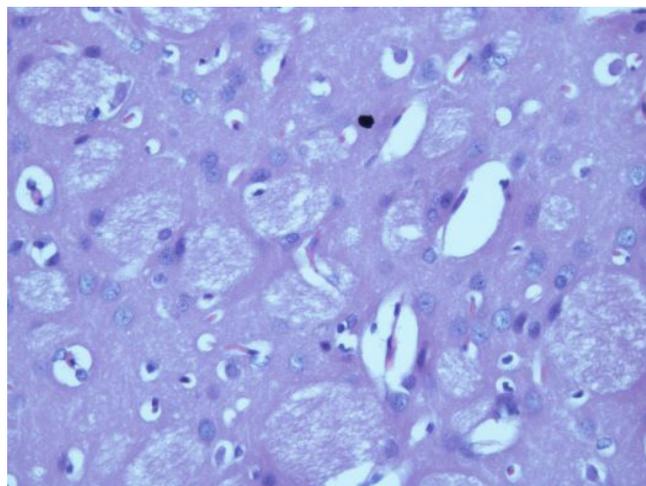


Рис. 8. Головной мозг, подкорковые ядра. Периваскулярные пространства значительно расширены. Большинство нейронов не изменены, выраженное разрежение нейрона проводящих путей, экспериментальный материал (крысы). Окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в основе токсического поражения головного мозга, чем бы оно ни было вызвано (отравляющие или лекарственные вещества, бактерии, простейшие или вирусы, эндогенные токсиканты, лекарственные препараты, алкоголь, черепно-мозговая травма и т. д.), лежат общие патологические механизмы, такие как нейровоспаление, атрофические и дистрофические явления, поражение нейронов и глиального компонента, которое может закончиться гибелью клеток различными способами, включая апоптоз и некроз.

Изменения морфологии клеток могут носить как обратимый, так и не обратимый характер, в разной степени и по-разному проявляясь в отделах головного мозга. Из-за их неспецифичности в настоящее время эти изменения изучены недостаточно, хотя эти сведения необходимы для выбора оптимального лечения и снижения опасных последствий ряда медицинских манипуляций.

Литература

1. Катаманова Е. В., Рукавишников В. С., Лакман О. Л., Шевченко О. И., Денисова И. А. Когнитивные нарушения при токсическом поражении мозга. Журнал неврологии и психиатрии. 2015; 2: 11–15.
2. Dobbs RM. Toxic encephalopathy. *Semin Neurol*. 2011; 31 (2): 184–93.
3. Eicher T, Avery E. Toxic encephalopathies. *Neurol Clin*. 2005; 23 (2): 353–76.
4. Wylie AC, Short SJ. Environmental Toxicants and the Developing Brain. *Biol Psychiatry*. 2023; b93 (10): b921–33.
5. Gagnon-Chauvin A, Bastien K, Saint-Amour D. Environmental toxic agents: The impact of heavy metals and organochlorides on brain development. *Handb Clin Neurol*. 2020; 173: 423–42.
6. McNeish BL, Kolb N. Toxic Neuropathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2023; 29 (5): 1444–68.
7. Brambrink AM, Orfanakis A, Kirsch JR. Anesthetic neurotoxicity. *Anesthesiol Clin*. 2012; 30 (2): 207–28.
8. Мацко Д. Е., Коршунов А. Г. Атлас опухолей центральной нервной системы. СПб.: Изд. РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, 1998; 200 с.
9. Гулевская Т. С., Моргунув В. А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 2009; 294 с.
10. Медведев Ю. А., Забродская Ю. М. Новая концепция происхождения бифуркационных аневризм артерий основания головного мозга. СПб.: Эскулап, 2000; 168 с.
11. Гайкова О. Н., Ананьева Н. И., Забродская Ю. М. Морфологические проявления общепатологических процессов в нервной системе. СПб.: Весь, 2015; 158 с.
12. Ермохин П. Н. Гистопатология центральной нервной системы. М.: Медицина, 1969; 244 с.
13. Литвинцев Б.С. Неврологические нарушения при наркомании: принципы диагностики и терапии. Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова. СПб.: ВмедА, 2018; 167 с.
14. Литвинцев Б. С. Поражения нервной системы при наркомании. Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова. СПб.: ВмедА, 2018; 160 с.
15. Moreno-García A, Kun A, Calero O, Medina M, Calero M. An Overview of the Role of Lipofuscin in Age-Related Neurodegeneration. *Front Neurosci*. 2018; 12: 464.
16. Hellas JA, Andrew RD. Neuronal Swelling: A Non-osmotic Consequence of Spreading Depolarization. *Neurocrit Care*. 2021; 35 (2): 112–34.
17. Ким А. А., Индиаминов С. И., Ассатулаев А. Ф. Особенности поражения структуры головного мозга при отравлении угарным газом на фоне термической травмы и алкогольной интоксикации. Журнал биомедицины и практики. 2021; 6 (4): 247–54.
18. Петров Л. В., Салова И. Ю. Характеристика очаговых изменений головного мозга при остром отравлении окисью углерода. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2012; XIX (2): 61–64.
19. Петров А. Н., Войцехович К. О., Мелехова А. С., Лисицкий Д. С., Бельская А. В., Михайлова М. В., и др. Проблемы диагностики нейротоксических нарушений — последствий отравлений веществами судорожного действия. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2017; 3 (59): 211–17.
20. Torshin VI, Kastyro IV, Reshetov IV, Kostyaeva MG, Popadyuk VI. The Relationship between p53-Positive Neurons and Dark Neurons in the Hippocampus of Rats after Surgical Interventions on the Nasal Septum. *Dokl Biochem Biophys*. 2022; 502 (1): 30–35.
21. Blümcke I, Thom M, Aronica E, et al. The clinic-pathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*. 2011; 52 (1): 158–74.
22. Hu X, Wang JY, Gu R, Qu H, Li M, Chen L, et al. The relationship between the occurrence of intractable epilepsy with glial cells and myelin sheath — an experimental study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016; 20 (21): 4516–24. PMID: 27874947.
23. Lapato AS, Szu JI, Hasselmann JPC, et al. Chronic demyelination-induced seizures. *Neuroscience*. 2017; 27 (346): 409–22.
24. Kim SH, Choi J. Pathological Classification of Focal Cortical Dysplasia (FCD): personal comments for well understanding FCD classification. *J Korean Neurosurg Soc*. 2019; 62 (3): 288–95.
25. Lanigan LG, Russell DS, Woolard KD, Pardo ID, Godfrey V, Jortner BS, et al. Comparative Pathology of the Peripheral Nervous System. *Vet Pathol*. 2021; 58 (1): 10–33.

References

1. Katamanova EV, Rukavishnikov VS, Lahman OL, Shevchenko OI, Denisova IA. Kognitivnye narusheniya pri toksicheskom porazhenii mozga. *Zhurnal neurologii i psikiatrii*. 2015; 2: 11–15. Russian.
2. Dobbs RM. Toxic encephalopathy. *Semin Neurol*. 2011; 31 (2): 184–93.
3. Eicher T, Avery E. Toxic encephalopathies. *Neurol Clin*. 2005; 23 (2): 353–76.
4. Wylie AC, Short SJ. Environmental Toxicants and the Developing Brain. *Biol Psychiatry*. 2023; b93 (10): b921–33.
5. Gagnon-Chauvin A, Bastien K, Saint-Amour D. Environmental toxic agents: The impact of heavy metals and organochlorides on brain development. *Handb Clin Neurol*. 2020; 173: 423–42.
6. McNeish BL, Kolb N. Toxic Neuropathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2023; 29 (5): 1444–68.
7. Brambrink AM, Orfanakis A, Kirsch JR. Anesthetic neurotoxicity. *Anesthesiol Clin*. 2012; 30 (2): 207–28.
8. Macko DE, Korshunov AG. Atlas opuholej central'noj nervnoj sistemy. SPb.: Izd. RNHI im. prof. A. L. Polenova, 1998; 200 s. Russian.
9. Gulevskaja TS, Morgunov VA. Patologicheskaja anatomija narushenij mozgovogo krovoobrashhenija pri ateroskleroze i arterial'noj gipertenzii. M.: Medicina, 2009; 294 s. Russian.
10. Medvedev YuA, Zabrodskaja YuM. Novaja koncepcija proishozhdenija bifurkacionnyh anevrizm arterij osnovanija golovnogogo mozga. SPb.: Jeskulap, 2000; 168 s. Russian.
11. Gaikova ON, Ananeva NI, Zabrodskaja YuM. Morfologicheskie projavlenija obshhepatologicheskikh processov v nervnoj sisteme. SPb.: Ves', 2015; 158 s. Russian.
12. Ermohin PN. Gistopatologija central'noj nervnoj sistemy. M.: Medicina, 1969; 244 s. Russian.
13. Litvincev BS. Nevrologicheskie narusheniya pri narkomanii: principy diagnostiki i terapii. Voenno-medicinskaja akademija imeni S. M. Kirova. SPb.: VmedA, 2018; 167 s. Russian.
14. Litvincev BS. Porazhenija nervnoj sistemy pri narkomanii. Voenno-medicinskaja akademija imeni S. M. Kirova. SPb.: VMedA, 2018; 160 s. Russian.
15. Moreno-García A, Kun A, Calero O, Medina M, Calero M. An Overview of the Role of Lipofuscin in Age-Related Neurodegeneration. *Front Neurosci*. 2018; 12: 464.
16. Hellas JA, Andrew RD. Neuronal Swelling: A Non-osmotic Consequence of Spreading Depolarization. *Neurocrit Care*. 2021; 35 (2): 112–34.
17. Kim AA, Indiaminov SI, Assatulaev AF. Osobennosti porazhenija struktury golovnogogo mozga pri otravlenii ugarnym gazom na fone termicheskoj travmy i alkogol'noj intoksikacii. *Zhurnal biomeditsiny i praktiki*. 2021; 6 (4): 247–54. Russian.
18. Petrov LV, Salova IYu. Harakteristika ochagovyh izmenenij golovnogogo mozga pri ostrom otravlenii oksis'ju ugljeroda. Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I. P. Pavlova. 2012; XIX (2): 61–64. Russian.
19. Petrov AN, Vojcehovich KO, Melekhova AS, Lisickij DS, Belskaja AV, Mihajlova MV, i dr. Problemy diagnostiki nejrotoksicheskikh narushenij — posledstvij otravlenij veshhestvami sudorozhnogo dejstvija. *Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii*. 2017; 3 (59): 211–17. Russian.
20. Torshin VI, Kastyro IV, Reshetov IV, Kostyaeva MG, Popadyuk VI. The Relationship between p53-Positive Neurons and Dark Neurons in

- the Hippocampus of Rats after Surgical Interventions on the Nasal Septum. *Dokl Biochem Biophys*. 2022; 502 (1): 30–35.
21. Blümcke I, Thom M, Aronica E, et al. The clinic-pathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*. 2011; 52 (1): 158–74.
 22. Hu X, Wang JY, Gu R, Qu H, Li M, Chen L, et al. The relationship between the occurrence of intractable epilepsy with glial cells and myelin sheath — an experimental study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016; 20 (21): 4516–24. PMID: 27874947.
 23. Lapato AS, Szu JI, Hasselmann JPC, et al. Chronic demyelination-induced seizures. *Neuroscience*. 2017; 27 (346): 409–22.
 24. Kim SH, Choi J. Pathological Classification of Focal Cortical Dysplasia (FCD): personal comments for well understanding FCD classification. *J Korean Neurosurg Soc*. 2019; 62 (3): 288–95.
 25. Lanigan LG, Russell DS, Woolard KD, Pardo ID, Godfrey V, Jortner BS, et al. Comparative Pathology of the Peripheral Nervous System. *Vet Pathol*. 2021; 58 (1): 10–33.