

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ОСТРЫХ КОМБИНИРОВАННЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ АЗАЛЕПТИНОМ И ЭТИЛОВЫМ АЛКОГОЛЕМ

А. М. Голубев^{1,2}, Д. В. Сундуков², А. Р. Баширова², М. А. Голубев²

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Москва

² Российский университет дружбы народов, Москва

Brain Morphological Changes in Acute Combined Intoxication with Asaleptin and Ethyl Alcohol

A. M. Golubev^{1,2}, D. V. Sundukov², A. R. Bashirova², M. A. Golubev²

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Цель исследования — изучение морфологических изменений головного мозга при острых комбинированных отравлениях азалептином и этиловым алкоголем. **Материал и методы.** Гистологическое исследование коры головного мозга (теменная область) проведено у 26 умерших людей в результате острого (в течении первых суток) комбинированного отравления азалептином и этиловым алкоголем. Из них мужчин 19, женщин 7. Возраст умерших составил от 22 до 63 лет. Концентрация этилового спирта в крови составляла от 1,4‰, до 4,1‰. Кусочки мозга фиксировали в 10% формалине и заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по Нисслю с последующим анализом морфологических изменений с помощью микроскопа Olympus BX 41. Морфологические изменения нервных клеток оценивали в соответствии с существующей классификацией («Гистопатология центральной нервной системы». М., 1969 г.). **Результаты.** В случаях смерти от острого комбинированного отравления азалептином и этиловым алкоголем выявляются признаки острых повреждений нейронов головного мозга. Они характеризуются неспецифическими обратимыми и необратимыми повреждениями нейронов и нарушениями кровообращения: полнокровием сосудов микроциркуляторного русла, развитием периваскулярного и перичеселлярного отека. **Заключение.** Выявление признаков повреждения нейронов головного мозга при острых комбинированных отравлениях азалептином и этиловым алкоголем позволяет использовать эти данные, наряду с результатами судебно-химического анализа, в обосновании непосредственной причины смерти. **Ключевые слова:** морфологические изменения головного мозга, отравления, азалептин, этиловый алкоголь.

Objective: to study brain morphological changes in acute combined intoxication with asaleptin and ethyl alcohol. **Material and methods.** The cerebral cortex (the parietal region) was histologically examined in 26 patients (19 men and 7 women, 22 to 63 years old) who had died of acute (first 24hour) combined intoxication with asaleptin and ethyl alcohol. Blood ethyl alcohol concentrations varied from 1.4 to 4.1‰. Brain pieces were fixed in 10% formalin and embedded in paraffin. Histologic specimens were stained with hematoxylin and eosin by Nissl and analyzed using the Olympus BX 41 microscope. Morphological changes in the nerve cells were assessed according to existing classification and protocols («Histopathology of the central nervous system», Meditsina Publishers, Moscow, 1969). **Results.** In cases of death from acute combined intoxication with asaleptin and ethyl alcohol morphological patterns of acute brain neuronal damages were detected. They included (a) nonspecific reversible and irreversible neuronal damages and (b) circulatory disorders comprising of vascular plethora in the microcirculatory bed and developed perivascular and pericellular edema. **Conclusion.** Detection of brain neuronal damage patterns in acute combined intoxications with asaleptin and ethyl alcohol might aid in justification of an immediate death cause as a supplement to forensic chemical analysis. **Key words:** brain morphological changes, intoxications, asaleptin, ethyl alcohol.

В последние годы отмечается существенный рост количества отравлений атипичными нейролептиками. Наиболее тяжелые острые отравления среди препаратов этой группы вызывает азалептин [1, 2]. В г. Москве 99,7% криминальных отравлений происходит вследствие применения азалептина в сочетании с алкоголем

[3]. По данным НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, удельный вес отравлений азалептином увеличился до 12,6%, а летальность составила 12–18% [4, 5]. За рубежом летальность при отравлении азалептином составляет около 10% [2].

Азалептин был создан в 1968 году и до настоящего времени является одним из самых высокоэффективных препаратов, применяемых в психиатрии. Высокий риск отравления данным препаратом объясняется узким диапазоном между терапевтическими и токсическими концентрациями азалептина [2, 6, 7]. Терапевти-

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Голубев Аркадий Михайлович (Golubev A. M.)
E-mail: arkadygolubev@mail.ru

ческий эффект традиционных нейролептиков связан с выраженной блокадой дофаминовых D_2 -рецепторов мозга, что, в свою очередь, вызывает высокий риск развития экстрапирамидных расстройств (ЭПР).

С возрастанием концентрации азалептина риск развития ЭПР увеличивается в связи с повышением степени его связывания с D_2 -рецепторами [8]. Это обусловлено тем, что наряду с антидофаминергическим азалептин обладает антисеротонинергическим, антигистаминным, антимускариновым, центральным и периферическим антихолинергическим и α_1 , α_2 -адренолитическим свойствами [2, 9–11]. Это вызывает гипертермию, поздние дискинезии, возбуждение, гипотензию и гипертензию, головокружение, рефлекторную и синусовую тахикардию, сонливость, гиперсаливацию или сухость во рту, нарушение аккомодации, недержание мочи и др.

Азалептин вызывает дозозависимое блокирование обратного захвата норэпинефрина и селективно блокирует ГАМК_A-рецепторы, что является одним из механизмов развития сильного антипсихотического эффекта, но повышает риск развития судорожного синдрома, тремора, тошноты, головокружения [12, 13]. Кроме того, он дозозависимым образом блокирует кальциевые каналы и, вследствие этого, приводит к реполяризационным нарушениям сердечной деятельности, неспецифическим изменениям зубцов Т и интервала ST, удлинению интервала QT на ЭКГ и изменению частоты сердечных сокращений [14].

Опасными осложнениями, приводящими к летальному исходу, являются развитие агранулоцитоза, судорожного синдрома, сердечно-сосудистых нарушений, печеночной недостаточности, НЛС, сахарного диабета.

Наиболее характерными клиническими симптомами НЛС при острых отравлениях азалептином, по данным отдельных авторов, являются спутанность сознания и дезориентация, профузная потливость, тахикардия, повышение температуры тела [11, 15]. Описаны летальные случаи вследствие осложнения НЛС отеком легких и острой почечной недостаточностью [3].

Азалептин быстро и достаточно полно всасывается в желудочно-кишечном тракте при пероральном пути введения в организм. Максимальная концентрация в плазме крови определяется через 1–4 ч [2]. Он проникает через гематоэнцефалический барьер, однако накапливается в мозге в значительно меньших количествах, чем в печени, легких, почках [16]. Наибольшее накопление препарата и его основного метаболита (норклозапина) отмечается в легких [17]. Азалептин характеризуется высокой липофильностью, его связь с белками достигает 90–95%, абсолютная биодоступность — 50–60%. Объем его распределения достаточно высок — 2–5 г/кг, что обуславливает невысокое содержание препарата и его метаболитов в крови [2].

Метаболизм азалептина происходит главным образом в печени цитохромом P-450_{1A2} и P-450_{3A4} в процессе деметилирования, окисления ароматического кольца и конъюгации. В тканях мозга азалептин мета-

болизируется каталазным окислением флавинов содержащей монооксигеназой, его основным метаболитом является клозапин-N-оксид [18].

По данным отечественных исследователей, в клинической картине острых отравлений азалептином основное место занимают синдромы психоневрологических расстройств, нарушения дыхания и сердечно-сосудистой системы. Токсические эффекты проявлялись через 1–2 ч и достигали своего пика через 4–6 ч после приема яда и характеризовались в основном угнетением ЦНС и дыхательной системы, гипертензией или ортостатической гипотензией, синусовой тахикардией, холинолитическими эффектами.

По данным Д. Г. Слюндина, А. С. Ливанова и соавт. (2004) [3], отравления азалептином сочетаются, как правило, с алкогольным опьянением (средние концентрации азалептина в моче 11,7 мкг/мл, этанола в крови и моче — 2,2‰ и 3,0‰, соответственно), характеризуются быстрым развитием расстройств сознания, кратковременностью токсикогенной фазы. По данным Г. А. Ливанова и соавт. (2002) [19], у больных с острыми тяжелыми отравлениями азалептином и другими ядами нейротропного действия возникает полиорганная недостаточность.

При этом среди органов мишеней одним из основных является головной мозг.

Согласно данным литературы, подавляющее количество работ, посвященных изучению патоморфологических изменений головного мозга при отравлениях, касается случаев смерти от острой алкогольной интоксикации. В головном мозге наблюдается набухание тел астроцитов, во всех слоях коры — значительное количество остро лизирующих нейронов, клеток — теней, большинство из которых фагируется глией, возрастает число сморщенных клеток, в базальных ядрах полушарий и ядрах ствола мозга прослеживаются отчетливые изменения нейронов; отмечаются расстройства микроциркуляции с резко выраженным полнокровием капиллярной и венозной частей микроциркуляторного русла и образованием множественных рассеянных диapedезных кровоизлияний. Стенки капилляров и венул набухшие, периваскулярные пространства расширены, заполненные белковой жидкостью; просветы артерий мелкого калибра и прекапилляров расширены, их стенка истончена; сосуды вещества головного мозга с явлениями резкой дистонии, отмечается выраженная их извитость, на поперечных срезах — «гофрированность», отечное разрыхление стенок, периваскулярный отек; наблюдается распространенный фиброз капилляров и артериол, многие мелкие артерии гиалинизированы, в более крупных — значительное утолщение адвентиции, в коре полушарий большого мозга и мозжечка выявляются участки капиллярных запустеваний [20–22].

В то же время, морфологические изменения головного мозга при остром комбинированном отравлении азалептином и этиловым алкоголем исследованы недостаточно.

В соответствии с этим целью нашего исследования явилось изучение морфологических изменений го-

лового мозга при острых комбинированных отравлениях азалептином и этиловым алкоголем.

Материал и методы

Гистологическое исследование коры головного мозга (теменная область) проведено у 26 умерших людей в результате острого (в течение первых суток) комбинированного отравления азалептином и этиловым алкоголем. Из них мужчин — 19, женщин — 7. Возраст умерших составил от 22 до 63 лет. Концентрация этилового спирта в крови составляла от 1,4‰ до 4,1‰.

Кусочки мозга фиксировали в 10% формалине и заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по Нисслю с последующим анализом морфологических изменений с помощью микроскопа Olympus BX 41. Морфологические изменения нервных клеток оценивали в соответствии с существующей классификацией («Гистопатология центральной нервной системы», «Медицина», М., 1969 г.).

Результаты и обсуждение

I. Кора мозга.

1. Молекулярный слой. Ядра нейронов преимущественно гиперхромные. Хроматин распылен в ядрах или располагается в виде глыбок по периферии ядер. Ядрышки в ядрах располагаются в основном эксцентрично, смещены к периферии ядер. Клетки микроглии небольших размеров с гиперхромными, интенсивно окрашенными ядрами. Ядра истинных клеток глиии (олигодендроциты, астроциты) светлые, глыбки хроматина рассеяны в ядрах и по их периферии. Вокруг большинства клеток глиии обнаруживается зона перичеселлюлярного отека. Капилляры умеренно полнокровны.

2. Наружный зернистый слой. Гранулы хроматина рассеяны в нормо- и гиперхромных ядрах нейронов. Ядрышки ядер смещены к их периферии. В некоторых ядрах ядрышки не выявляются. Многие нейроны, а также клетки глиии окружены зоной перичеселлюлярного отека.

3. Слой пирамидных клеток. Преобладают светлые нейроны, но среди светлых встречаются и темные нейроны. Часть нейронов в состоянии нейронафагии. В нейронах формируются ниши, в которых располагаются клетки глиии. Края нервных клеток приобретают неровную, «изъеденную» поверхность. В части нейронов ядра смещены к периферии клеток, а в ядрах ядрышки располагаются эксцентрично. Отмечается набухание нейронов. Некоторые нейроны с едва различимыми ядрами и ядрышками. Встречаются клетки-тени. Регистрируется перичеселлюлярный и перикапиллярный отек.

4. Внутренний зернистый слой. Отмечается набухание нейронов, смещение ядер на периферию клеток, а в ядрах ядрышки смещены к ядерной мембране. Отмечается кариолизис, сателлитоз, нейронафагия, выявляются клетки-тени. Капилляры и вены полнокровны, выражен перичеселлюлярный и перикапиллярный отек.

5. Внутренний пирамидный слой. Преобладают светлые нейроны. Среди них в меньшем количестве выявляются темные нейроны. Многие нейроны набухшие,

в них отмечается смещение ядер к одному из полюсов клеток, а в ядрах наблюдается децентрализованное расположение ядрышек. В части нейронов ядра не окрашены (кариолизис). Отмечается нейронафагия. Перичеселлюлярный отек выявляется как вокруг нейронов, так и клеток глиии.

Капилляры и вены полнокровны, выражен перикапиллярный отек.

6. Слой полиморфных клеток. В этом отделе также преобладают светлые нейроны. Отмечается набухание нейронов, смещение в них ядер к периферии клеток, а в ядрах — децентрализация ядрышек. Обнаруживается нейронафагия, кариолизис, перичеселлюлярный и перикапиллярный отек.

В мягких мозговых оболочках, различных отделах головного мозга отмечаются расстройства кровообращения: полнокровие капилляров и венул, агрегация эритроцитов, стазы, сладжи, краевое стояние лейкоцитов.

Обсуждение

Исследование морфологических и функциональных нарушений центральной нервной системы при критических состояниях является актуальной проблемой анестезиологии-реаниматологии [4, 23, 24]. В настоящее время наиболее подробно изучены патоморфологические изменения головного мозга при острой алкогольной интоксикации. Большинство из них связаны с нарушениями гемодинамики в процессе умирания от алкогольной комы. Циркуляторные расстройства в головном мозге, являющиеся причиной возникновения морфологических изменений нейронов, обнаруживаются при любом смертельном отравлении и указывают на развитие сердечно-сосудистой недостаточности. Как показали проведенные исследования, во всех случаях острых комбинированных отравлений азалептином в сочетании с алкоголем выявлялись признаки отека головного мозга и нарушения гемодинамики. Расстройства кровообращения характеризовались выраженным полнокровием капилляров и венул. Кроме полнокровия отмечалась агрегация эритроцитов, формирование стазов и сладжей, выявлялось краевое стояние лейкоцитов. Ткань мозга была отечной, многие периваскулярные пространства расширены за счет содержания в них отечной жидкости, вокруг большинства клеток глиии и невроцитов обнаруживались зоны перичеселлюлярного отека. Повсеместно присутствовали отечные формы олигодендроцитов и астроцитов. Существенные изменения претерпевали и невроциты, указывающие на их раздражение и повреждение. Изменения нейронов при отравлениях азалептином в сочетании с алкоголем, в соответствии с используемой классификацией, являются неспецифическими. Причинами неспецифических изменений нейронов являются различные токсические, инфекционные и гипоксические воздействия.

Одним из морфологических изменений нейронов является острое набухание нервных клеток, которое является обратимым процессом. Оно характеризуется увели-

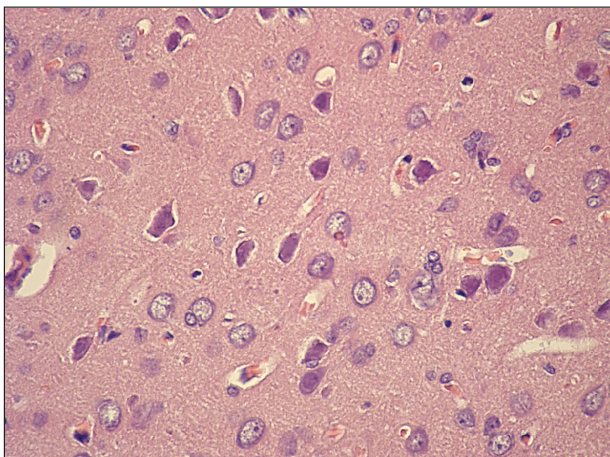


Рис. 1. Деформация и гиперхромное окрашивание нейронов, децентрализация ядрышек ядер, перичеселлюлярный отек. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. 400.

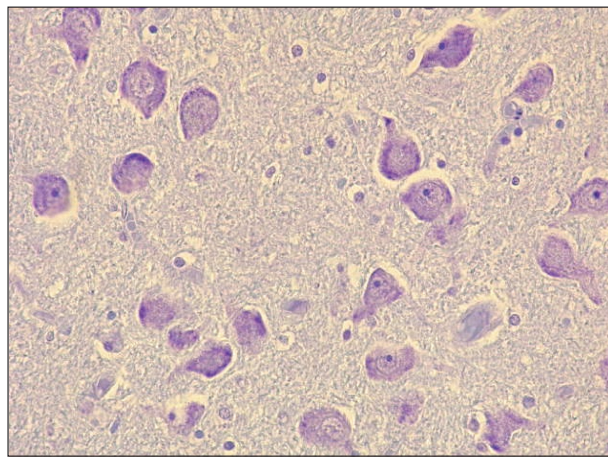


Рис. 3. Распыление вещества Ниссля в нейронах. Окрашивание по Нисслю. Ув. 400.

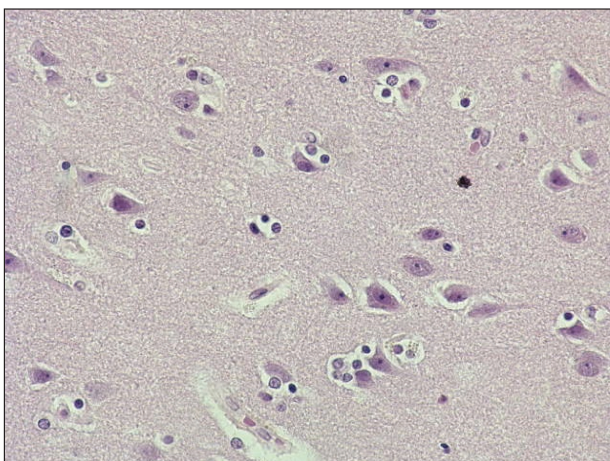


Рис. 2. Нейронофагия (третий слой коры головного мозга). Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. 400.

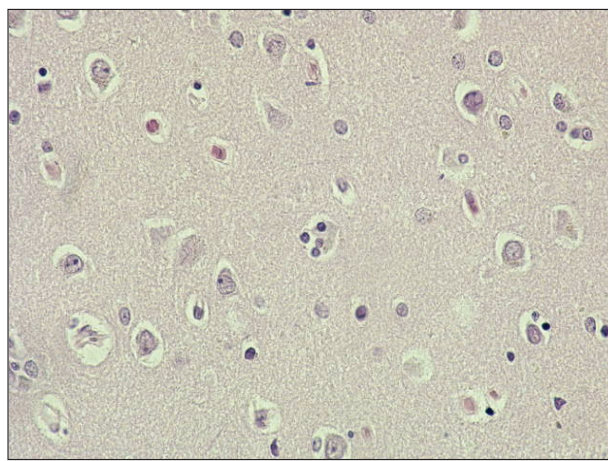


Рис. 4. Перичеселлюлярный отек, нейронофагия, клетки-тени. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. 400.

чением размеров нейронов, частичным растворением тигроида, ядро нейрона располагается эксцентрично, в ряде случаев становится гиперхромным. Вариантом изменений нейронов, которое может быть обратимым, является первичное раздражение нервных клеток. Оно характеризуется набуханием и округлением нейронов, перемещением ядра к одному из полюсов клеток, распылением хроматина, которое начинается в центре клеток, сохраняясь в последующем лишь на периферии нейронов. В ряде случаев такие нервные клетки могут подвергнуться необратимым изменениям — вакуолизации или лизису.

Другим видом повреждений являются гидропические изменения нейронов. В увеличенных и округленных нейронах вокруг ядер появляются светлые пространства или вакуоли, а в последующем цитоплазма клеток становится прозрачной, в центре нее располагается светлое ядро, плавающее в отечной жидкости. Данный вид дистрофии обусловлен расстройствами водно-солевого обмена и может быть обратимым, но может трансформироваться в необратимые виды дистрофий.

К повреждению нервных клеток головного мозга относится сморщивание нейронов. Характерные при-

знаки данного вида повреждения — это уменьшение размеров клеток и гиперхроматоз. Глыбки тигроида сливаются в компактную, темно окрашенную массу. В итоге нервные клетки имеют вид интенсивно окрашенных узких, угловатых или палочковидных образований.

Тяжелые изменения нервных клеток касаются грубых нарушений структуры всех компонентов клеток — цитоплазмы, ядра и ядрышка: растворение тигроида, набухание нейронов, изменение положения ядра и ядрышка, нечеткость контуров нервных клеток, появление в цитоплазме патологической зернистости и вакуолей, деформация ядер, их пикноз или рексис, смещение и деформация ядрышка, нередко ядро и ядрышко полностью или почти неразличимы, расплавление цитоплазмы, она становится сотовидной или ячеистой.

Одним из вариантов повреждения нейронов является ишемическое изменение нервных клеток. Оно заключается в лизисе тигроида, просветлении цитоплазмы, гиперхроматозе или просветлении ядра. Цитоплазма выглядит гомогенной, лишена тигроида, бледна и стекловидна. Его разновидность — гомогенизирующий некроз нервных клеток.

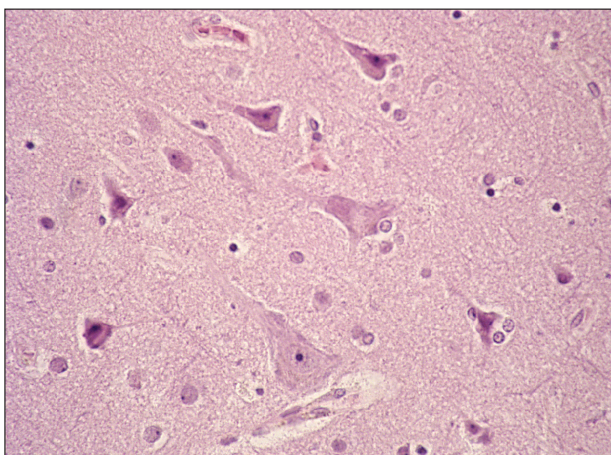


Рис. 5. Пятый слой коры мозга. Клетки Беца: не окрашенное ядро, отсутствие тигроидного вещества. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. 400.

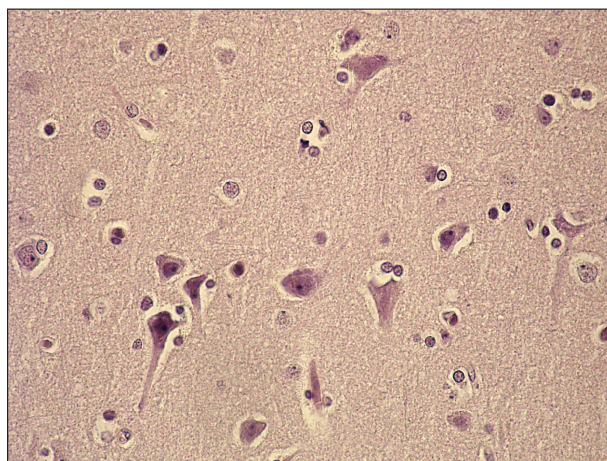


Рис. 7. Сателлитоз, нейронофагия. Перичеселлюлярный отек. Пятый слой коры мозга. Окрашивание гематоксилином и эозином Ув. 400.

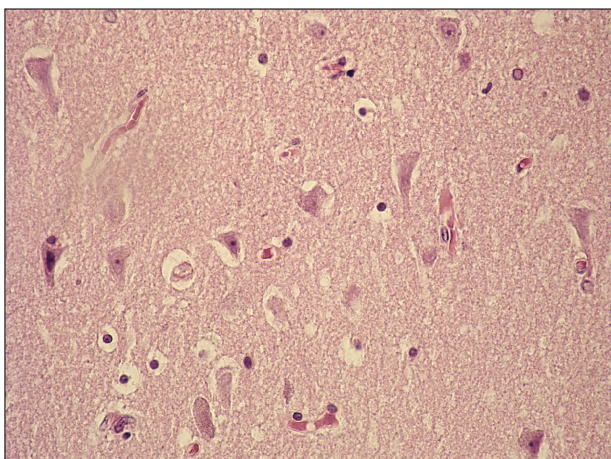


Рис. 6. Кариолизис, деформация нейронов, перичеселлюлярный отек. Третий слой коры головного мозга. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. 400.

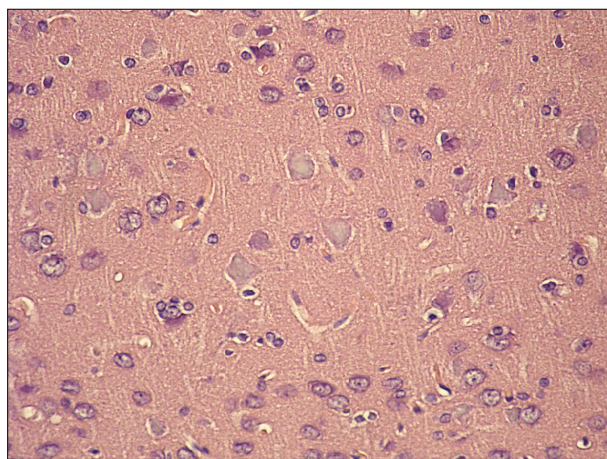


Рис. 8. Гомогенизирующий некроз нейронов. Окашивание гематоксилином и эозином. Ув. 400.

К неспецифическим изменениям относятся также кариоцитолит (гипохромное окрашивание цитоплазмы и ядра), превращение нейронов в едва различимые клетки-тени, проникновение клеток глии в тело погибающего нейрона (нейронофагия), сателлитоз, при котором клетки глии располагаются на поверхности нейрона.

Различные варианты повреждения нейронов представлены на рис. 1–8.

Заключение

Таким образом, в случаях смерти от острого комбинированного отравления азалептином в сочетании с

алкоголем выявляются признаки острых повреждений нейронов головного мозга. Они характеризуются неспецифическими обратимыми и необратимыми повреждениями нейронов и нарушениями кровообращения, обусловленные полнокровием сосудов микроциркуляторного русла, развитием периваскулярного и перичеселлюлярного отека, что позволяет использовать эти данные, наряду с результатами судебно-химического анализа, в обосновании непосредственной причины смерти.

Литература

1. Лужников Е.А. Комплексная детоксикация — основная проблема клинической токсикологии. Мат-лы науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы клинической токсикологии». Комитет здравоохранения г. Москвы, НИИ СП им. Н.В.Склифосовского. М.; 1997: 5–8.
2. Burns M.J. The pharmacology and toxicology of atypical antipsychotic agents. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2001; 39 (1): 1–14.
3. Слюндин Д.Г., Ливанов А.С., Баландин А.Ю. Криминальные отравления клозапином. Науч. мат-лы Междунар. форума «Неотложная медицина в мегаполисе». Департамент здравоохранения г. Москвы, 2004 г. М.: ИНФОМЕДФАРМ Диалог; 2004: 150–151.
4. Остапенко Ю.Н., Литвинов Н.Н., Хонелидзе Р.С. Информационное обеспечение токсикологической помощи при острых отравлениях психотропными препаратами. Мат-лы науч.-практ. конф. «Диагностика и лечение острых отравлений лекарственными препаратами психотропного действия». Комитет здравоохранения г. Москвы, НИИ СП им. Н.В.Склифосовского. М.; 2002: 4–8.
5. Петров С.И., Гольдфарб Ю.С., Голиков П.П. Применение гипохлорита натрия в комплексном лечении острых отравлений амитриптилином и левонексом. В кн.: Актуальные вопросы военно-полевой терапии. Вып. II. Теоретические и прикладные проблемы клинической токсикологии. СПб.; 1999: 239.
6. Le Blaye I., Donatini B., Hall M., Krupp P. Acute overdosage with clozapine: a review of the available clinical experience. *Pharmaceutical. Med.* 1992; 6: 169–178.

7. Meeker J.E., Herrmann P.W., Som C.W., Reynolds P.S. Clozapine tissue concentrations following an apparent suicidal overdose Clozaril. *J. Anal. Toxicol.* 1992; 16 (1): 54–56.
8. Elliott E.S., Marken P.A., Ruehter V.L. Clozapine-associated extrapyramidal reaction. *Ann. Pharmacother.* 2000; 34 (5): 615–618.
9. Мосолов С.Н. Клинико-фармакологические свойства современных антидепрессантов. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2002; 1: 3–7.
10. Baldessarini R.J. Drugs and the treatment of psychiatric disorders: psychotics and anxiety. In: Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics. Hardman J.G., Limbird L.E., Mollinoff P.B. (eds.). 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996: 399–430.
11. Karagianis J.L., Phillips L.C., Hogan K.P., LeDrew K.K. Clozapine-associated neuroleptic malignant syndrome: two new cases and a review of the literature. *Ann. Pharmacother.* 1999; 33 (5): 623–630.
12. Alldredge B.K. Seizer risk associated with psychotropic drugs: clinical and pharmacokinetic considerations. *Neurology.* 1999; 53 (5 Suppl 2): S68–S75.
13. Devinsky O., Honigfeld G., Patin J. Clozapine-related seizures. *Neurology.* 1991; 41 (3): 369–371.
14. Cohen H., Loewenthal U., Matar M., Kotler M. Association of automic dysfunction and clozapine. Heart rate variability and risk of sudden death in patients with schizophrenia on long-term psychotropic medication. *Br. J. Psychiatry.* 2001; 179: 167–171.
15. Amore M., Zazzeri N., Berardi D. Atypical neuroleptic malignant syndrome associated with clozapine treatment. *Neuropsychobiology.* 1997; 35 (4): 197–199.
16. Ereshefsky L. Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics. *J. Clin. Psychiatry.* 1996; 57 (Suppl 11): 12–25.
17. Ellenhorn M.J., Schonwald S., Ordog G., Wasserberger J. Ellenhorn's medical toxicology: Diagnosis and treatment of human poisoning, 2nd ed. Baltimore, Philadelphia: Williams & Wilkins; 1997.
18. Fang J. Metabolism of clozapine by rat brain: the role of flavin-containing monooxygenase (FMO) and cytochrome P450 enzymes. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 2000; 25 (2): 109–114.
19. Ливанов Г.А., Лодягин А.Н., Колбасов С.Е., Мелехова М.В., Батоцыренов Б.В. Изменения состояния сурфактантной системы легких при острых тяжелых отравлениях ядами нейротоксического действия. *Токсикол. вестник.* 2002; 1: 17–23.
20. Галева Л.Ш. Судебно-медицинская оценка морфологических изменений головного мозга и некоторых внутренних органов при алкогольной интоксикации: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1973: 24.
21. Капустин А.В., Зомбковская Л.С., Панфиленко О.А., Серебрякова В.Г. О вариантах признаков смерти от острого отравления алкоголем, обусловленных различными особенностями танатогенеза. *Суд. — мед. экспертиза.* 2003; 46 (6): 25–28.
22. Пиголкин Ю.И., Морозов Ю.Е., Богомолов Д.В., Огурцов П.П., Оздмирова Ю. М. Судебно-медицинские аспекты патоморфологии внутренних органов при алкогольной интоксикации. *Суд.-мед. экспертиза.* 2000; 43 (3): 34–38.
23. Григорьев Е.В., Каменева Е.А., Гришанова Т.Г., Будаев О. А. Маркеры повреждения головного мозга при тяжелой сочетанной травме. *Общая реаниматология.* 2010; 6 (2): 71–74.
24. Острова И.В., Аврущенко М.Ш., Заржецкий Ю.В. Гендерные различия в посттравматическом повреждении мозга и в эффективности иммуномодулятора панавира. *Общая реаниматология.* 2010; 6 (4): 25–28.
1. Luzhnikov E.A. Kompleksnaya detoksikatsiya — osnovnaya problema klinicheskoi toksikologii. Materialy nauchno-prakticheskoi konferentsii «Aktualnye problemy klinicheskoi toksikologii». Komitet zdravookhraneniya g. Moskvy, NII SP im. N.V.Sklifosovskogo. [Complex detoxification is a main problem of clinical toxicology. Proceedings of the Scientific-and-Practical Conference on Topical Problems of Clinical Toxicology. Moscow Healthcare Department]. Moscow; 1997: 5–8. [In Russ.]
2. Burns M.J. The pharmacology and toxicology of atypical antipsychotic agents. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2001; 39 (1): 1–14.
3. Slyundin D.G., Livanov A.S., Balandin A.Yu. Kriminalnye otravleniya klozapinom. Nauchnye materialy Mezhdunarodnogo foruma «Neotlozhnaya meditsina v megapolise». Departament zdravookhraneniya g. Moskvy, 2004 g. [Criminal clozapine intoxications. Proceedings of the International Forum on Emergency Medicine in the Megalopolis. Moscow Healthcare Department]. Moscow: INFOMED-FARM Dialog; 2004: 150–151. [In Russ.]
4. Ostapenko Yu.N., Litvinov N.N., Khonelidze R.S. Informatsionnoe obespechenie toksikologicheskoi pomoshchi pri ostrykh otravleniyakh psikhotropnymi preparatami. Materialy nauchno-prakticheskoi konferentsii «Diagnostika i lechenie ostrykh otravlenii lekarstvennymi preparatami psikhotropnogo deistviya». Komitet zdravookhraneniya g. Moskvy, NII SP im. N.V.Sklifosovskogo. [Information provision of toxicological care for acute antipsychotic drug poisonings. Proceedings of the Scientific-and-Practical Conference on Diagnosis and Treatment of Antipsychotic Medication Poisonings. Moscow Healthcare Department]. Moscow; 2002: 4–8. [In Russ.]
5. Petrov S.I., Goldfarb Yu.S., Golikov P.P. Primenenie gipokhlorita natriya v kompleksnom lechenii ostrykh otravlenii amitriptilinom i leponexsom. V kn.: Aktualnye voprosy voenno-polevoi terapii. Vyp. II. Teoreticheskie i prikladnye problemy klinicheskoi toksikologii. [Use of sodium hypochlorite in the combination treatment for acute amitriptyline and leponex poisonings. In: Topical issues of field therapy. Issue II. The theoretical and applied problems of clinical toxicology]. Saint Peterburg; 1999: 239. [In Russ.]
6. Le Blaye I., Donatini B., Hall M., Krupp P. Acute overdosage with clozapine: a review of the available clinical experience. *Pharmaceutical. Med.* 1992; 6: 169–178.
7. Meeker J.E., Herrmann P.W., Som C.W., Reynolds P.S. Clozapine tissue concentrations following an apparent suicidal overdose Clozaril. *J. Anal. Toxicol.* 1992; 16 (1): 54–56.
8. Elliott E.S., Marken P.A., Ruehter V.L. Clozapine-associated extrapyramidal reaction. *Ann. Pharmacother.* 2000; 34 (5): 615–618.
9. Mosolov S.N. Kliniko-farmakologicheskie svoystva sovremennykh antidepressantov. [The clinical and pharmacological properties of current antidepressants]. *Psikhiatriya i Psikhofarmakoterapiya.* 2002; 1: 3–7.
10. Baldessarini R.J. Drugs and the treatment of psychiatric disorders: psychotics and anxiety. In: Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics. Hardman J.G., Limbird L.E., Mollinoff P.B. (eds.). 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996: 399–430.
11. Karagianis J.L., Phillips L.C., Hogan K.P., LeDrew K.K. Clozapine-associated neuroleptic malignant syndrome: two new cases and a review of the literature. *Ann. Pharmacother.* 1999; 33 (5): 623–630.
12. Alldredge B.K. Seizer risk associated with psychotropic drugs: clinical and pharmacokinetic considerations. *Neurology.* 1999; 53 (5 Suppl 2): S68–S75.
13. Devinsky O., Honigfeld G., Patin J. Clozapine-related seizures. *Neurology.* 1991; 41 (3): 369–371.
14. Cohen H., Loewenthal U., Matar M., Kotler M. Association of automic dysfunction and clozapine. Heart rate variability and risk of sudden death in patients with schizophrenia on long-term psychotropic medication. *Br. J. Psychiatry.* 2001; 179: 167–171.
15. Amore M., Zazzeri N., Berardi D. Atypical neuroleptic malignant syndrome associated with clozapine treatment. *Neuropsychobiology.* 1997; 35 (4): 197–199.
16. Ereshefsky L. Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics. *J. Clin. Psychiatry.* 1996; 57 (Suppl 11): 12–25.
17. Ellenhorn M.J., Schonwald S., Ordog G., Wasserberger J. Ellenhorn's medical toxicology: Diagnosis and treatment of human poisoning, 2nd ed. Baltimore, Philadelphia: Williams & Wilkins; 1997.
18. Fang J. Metabolism of clozapine by rat brain: the role of flavin-containing monooxygenase (FMO) and cytochrome P450 enzymes. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 2000; 25 (2): 109–114.
19. Livanov G.A., Lodyagin A.N., Kolbasov S.E., Melekhova M.V., Batotsyrenov B.V. Izmeneniya sostoyaniya surfaktantnoi sistemy legkikh pri ostrykh tyazhelykh otravleniyakh yadami neirotoksicheskogo deistviya. [Changes in the lung surfactant system in acute severe neurotoxic poisonings]. *Toksikologicheskyy Vestnik.* 2002; 1: 17–23. [In Russ.]
20. Galeyeza L.Sh. Sudebno-meditsinskaya otsenka morfologicheskikh izmenenii golovnoy mozga i nekotorykh vnutrennikh organov pri alkoholnoi intoksikatsii: avtoref. dis... kand. med. nauk. [Forensic medical evaluation of morphological changes in the brain and some viscera in alcohol intoxication: Abstract of Cand. Med. Sci. Dissertation]. Novosibirsk, 1973: 24. [In Russ.]
21. Kapustin A.V., Zombkovskaya L.S., Panfilenko O.A., Serebryakova V.G. O variantakh priznakov smerti ot ostrogo otravleniya alkogolem, obuslovlennykh razlichnymi osobennostyami tanatogeneza. [Variants of the signs of death from acute alcohol intoxication, caused by different features of tanatogenesis]. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertiza.* 2003; 46 (6): 25–28. [In Russ.]
22. Pigolkin Yu.I., Morozov Yu.E., Bogomolov D.V., Ogurtsov P.P., Ozdamirova Yu.M. Sudebno-meditsinskie aspekty patomorfologii vnutrennikh organov pri alkoholnoi intoksikatsii. [Visceral pathomorphology in alcohol intoxication: Forensic medical aspects]. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertiza.* 2000; 43 (3): 34–38. [In Russ.]
23. Grigoryev E.V., Kameneva E.A., Grishanova T.G., Budayev O.A. Markery povrezhdeniya golovnoy mozga pri tyazheloi sochetannoi travme. [Markers of brain damage in severe concomitant injury]. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2010; 6 (2): 71–74. [In Russ.]
24. Oстрова I.V., Avrushchenko M.Sh., Zarzhetsky Yu.V. Gendernye razlichiya v postreanimatsionnom povrezhdenii mozga i v effektivnosti immunomodulyatora panavira. [Gender differences in postresuscitative brain injury and in the efficacy of the immunomodulator panavir]. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2010; 6 (4): 25–28. [In Russ.]

Поступила 23.05.12