

Критические состояния, обусловленные фенотиазидами: краткий обзор

Д. Е. Шумейко^{1,2*}

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского
Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы,
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Для цитирования: Д. Е. Шумейко. Критические состояния, обусловленные фенотиазидами: краткий обзор. *Общая реаниматология*. 2026; 22 (1); 64–69. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2026-1-2635> [На русск. и англ.]

***Адрес для корреспонденции:** Денис Евгеньевич Шумейко, d.e.shumeyko@gmail.com

Резюме

Цель обзора — обобщение патологических механизмов, связанных с токсическим действием фенотиазидов при их передозировке.

Материал и методы. Поиск оригинальных исследовательских статей, клинических отчетов, обзорных и редакционных статей, комментариев и кратких сообщений провели в базах данных PubMed, Google Scholar и eLibrary. Публикации отбирали на основе соответствия заглавия и аннотации цели данного обзора. Дополнительные источники, релевантные поисковому запросу, включали из списков литературы отобранных публикаций.

Результаты. Анализировали механизмы действия фенотиазидов при их применении и передозировке, а также механизмы действия в потенциальных условиях применения. Клинические проявления отравления фенотиазидами преимущественно характеризуются антагонизмом к дофаминовым рецепторам D₁–D₄, гистаминовым рецепторам H₁, α_1 – α_2 α -адренорецепторам и мускариновым ацетилхолиновым рецепторам M₁–M₂. Кроме того, фенотиазины способны увеличивать проницаемость гематоэнцефалического барьера посредством апоптоза, увеличивать глобальное метилирование, эффективно усиливать химиотерапию некоторых опухолей и обеспечивать нейропротекцию за счет снижения продукции GFAP (путь PKC- δ /NOX/MnSOD).

Заключение. С учетом возможности применения фенотиазидов в ряде «новых» областей представляется важным выявление морфологического субстрата влияния передозировки фенотиазидов, особенно повторной, на центральную нервную систему. Требуется также дальнейшее изучение механизмов реализации эффектов фенотиазидов для разработки эффективных терапевтических стратегий и улучшения результатов лечения пациентов не только в психиатрии, но и в ряде других дисциплин.

Ключевые слова: фенотиазины, хлорпромазин, передозировка, эпигенетика, нейропротекция

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Phenothiazine-Related Critical Conditions: a Mini-Review

Denis E. Shumeyko^{1,2*}

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

² Patrice Lumumba Peoples Friendship University of Russia,
6 Miklukho-Maclaya Str., 117198 Moscow, Russia

Summary

Objective. The aim of this review is to summarize the pathological mechanisms associated with the toxicity of phenothiazines in overdose.

Materials and methods. A database search was conducted on PubMed, Google Scholar and eLibrary were used to identify original research articles, clinical reports, review articles, editorials, commentaries, and brief communications. Additional sources not identified through the search of these databases were analyzed after reviewing the reference lists of the selected articles. Articles were selected based on the relevance of the title and abstract to the purpose of this review.

Results. This review analyzes the mechanisms of action of phenothiazines in the context of their long-term clinical use and in overdose, as well as the mechanisms of action of proposed potential areas of application of phenothiazines. Clinical manifestations of phenothiazine poisoning are predominantly characterized by antagonism of dopamine D₁–D₄ receptors, histamine H₁ receptors, α_1 – α_2 α -adrenergic receptors and muscarinic acetylcholine receptors M₁–M₂. In addition, phenothiazines are able to increase the permeability of the blood-brain barrier through apoptosis, increase global methylation, effectively enhance chemotherapy of some tumors and provide neuroprotection by reducing GFAP production (PKC- δ /NOX/MnSOD pathway).

Conclusions. Given the potential for new applications of phenothiazines, further study of the effects of phenothiazines on the central nervous system in overdose, with a focus on repeat overdose episodes, is important at the morphological level to identify the underlying morphological substrate. Further study of the mechanisms associated with phenothiazine use is needed to develop more effective therapeutic strategies to improve patient outcome, not only in psychiatry but also in other disciplines.

Keywords: *phenothiazines; chlorpromazine; overdose; epigenetics; neuroprotection*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация об авторе/Information about the author:

Денис Евгеньевич Шумейко/Denis E. Shumeyko: <https://orcid.org/0000-0002-5449-8444>

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Фенотиазины, применяются в психиатрии с момента их открытия в 1951 г. [1]. Хлорпромазин, представитель фенотиазинов, будучи первым антипсихотическим препаратом, широко применяется в лечении различных психических заболеваний, таких как шизофрения, маниакальные эпизоды при биполярном аффективном расстройстве и различных формы психозов. Он также нашел применение в других областях медицины, например, при лечении мигрени, тошноты, икоты и т. д. Значение открытия хлорпромазина для психиатрии трудно переоценить, настолько, что он и по сей день остается референтным препаратом, с которым сравнивают все антипсихотические препараты [2].

Галоперидол, синтезированный в 1958 г., стал новым для того времени нейролептиком первой линии благодаря менее выраженному седативному и более выраженному антипсихотическому эффекту [3]. После открытия атипичных антипсихотиков распространенность нейролептиков первого поколения существенно снизилась [4].

Несмотря на это, фенотиазины не были полностью заменены на позже синтезированные препараты. Они используются уже 74 года, и, благодаря недавним медицинским исследованиям, возобновился интерес к возможному применению фенотиазинов, в частности хлорпромазина, в онкологии и реаниматологии [3].

Во всех перечисленных областях медицины у пациентов повышен риск передозировки, как преднамеренной (суицид), так и случайной, например, многократный повторный прием вследствие нарушения когнитивных функций.

В 2021 г. в Российской Федерации зарегистрировано 32900 случаев отравлений, связанных с применением лекарственных средств, из них 15615 смертей приходится на самоубийства [5, 6]. Несмотря на то, что глобальная тенденция частоты суицидов стремится к снижению, преднамеренное самоотравление остается актуальной проблемой, в частности, среди молодого сегмента населения [7, 8]. Во всем мире отравление остается наиболее распространенной формой попыток суицида, среди которых наблюдается использование лекарственных препаратов, причем большинство составляют

психофармакологические препараты (до 64,28%) [9, 10]. Большинство лекарств, используемых при попытках суицида, это те, которые были назначены пациенту, особенно в случае психофармакологических препаратов [11]. Также, эпигенетические факторы, к примеру, ответственные за экспрессию транспортера серотонина, триптофангидроксилазы 2, и нейротрофического фактора головного мозга, могут быть одной из причин суицидального поведения, что необходимо учитывать при назначении фенотиазинов в частности, в силу того, что они могут влиять на экспрессию генов [12]. Кроме того, пациенты, подпадающие под предлагаемые расширенные варианты применения фенотиазинов, перенесшие ишемический инсульт или проходящие химиотерапию, чаще сталкиваются с случайной передозировкой назначенных лекарств [13].

Учитывая потенциальный рост частоты назначения фенотиазинов, а также существующее их применение в психиатрии, целью данного обзора являлось обобщение патологических механизмов, связанных с токсическим действием фенотиазинов при их передозировке.

Материал и методы

Для выполнения обзора поиск публикаций осуществляли в базах данных PubMed, Google Scholar и eLibrary по набору ключевых слов:

- (chlorpromazine) AND (overdose mechanism)
- OR (overdose)
- (chlorpromazine) AND (blood brain barrier)
- (chlorpromazine) AND (toxicity)
- (antipsychotic) OR (chlorpromazine) AND (epigenetics)
- (phenothiazines) AND (neuroprotection)
- (antipsychotic) AND (apoptosis)

Оригинальные исследовательские статьи, клинические отчеты, обзорные и редакционные статьи, комментарии и краткие сообщения отбирали на основе соответствия названия и аннотации теме обзора. Дополнительные материалы включали после анализа списков литературы выбранных статей и отбора из них источников, наиболее релевантных поисковому запросу. Критериями исключения источников были их несоответствие цели обзора и низкая информативность.

Результаты исследования

Механизм действия фенотиазинов. Фармакологические свойства фенотиазинов, в частности хлорпромазина, достаточно подробно изучены. Их метаболизация происходит преимущественно в печени (субстрат CYP3A4: ферменты CYP450 A12 и 2D6) и почках. Выведение осуществляется с мочой и желчью. Идентифицировано более 40 метаболитов, метаболизируемые через несколько метаболических путей, включая гидроксилирование, деметилирование и сульфатирование, из которых наиболее клинически значимые: Десметилхлорпромазин, дидеметилхлорпромазин, 7-гидроксихлорпромазин, 7-гидроксинорхлорпромазин, 7-гидроксинор-2-хлорпромазин [14]. Будучи антипсихотическими препаратами первого поколения, фенотиазины реализуют свой нейролептический эффект посредством антагонизма к дофаминовым рецепторам, воздействуя на D₁-D₄ рецепторы, при этом наиболее выражен антагонизм к D₂ рецепторам. Фенотиазины также являются антагонистами гистаминовых (H₁), α-адренергических (α₁, α₂) и мускариновых ацетилхолиновых (M₁, M₂) рецепторов, а также антагонистами серотониновых (5-HT₂, 5-HT₆ и 5-HT₇) рецепторов *in vitro*, хотя серотонинергический эффект не наблюдается *in vivo*, поскольку метаболиты фенотиазина не обладают серотонинергической активностью [15, 16]. Структурами головного мозга, на которые воздействуют метаболиты фенотиазинов, являются ретикулярная формация, лимбическая система, гипоталамус и базальные ганглии [17].

Метаболиты фенотиазина легко проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), в то время как исходный препарат не проникает, что может быть причиной вышеупомянутого различия в антагонизме к серотонину *in vitro* и *in vivo*. Исследования также показали, что высокие терапевтические дозы фенотиазинов увеличивают проницаемость ГЭБ за счет повышения активности каспаз-3, -8, -9, а также фрагментации и конденсации хроматина в ядрах эндотелия, являющимися признаками апоптоза [18].

В недавних исследованиях нейролептические препараты продемонстрировали эпигенетическую активность посредством гиперметилирования. В экспериментальном исследовании B. Swathy и соавт. [19] антипсихотические препараты показали повышение экспрессии генов ДНК-метилтрансфераз (за счет снижения экспрессии микроРНК, таргетирующих ДНК-метилтрансферазы), метил-СpG-связывающих белков и ТЕТ-метилцитозиндиоксигеназ.

Токсикология. Фенотиазины, являясь типичными антипсихотиками первого поколения, имеют относительно более выраженные побочные

эффекты по сравнению с нейролептиками второго поколения. К распространенным побочным эффектам относятся ортостатическая гипотензия, экстрапирамидные нарушения (но реже, чем у других антипсихотических препаратов первого поколения), чрезмерная седация и офтальмологические осложнения. Побочные явления при длительном применении чаще всего проявляются гепатотоксичностью, острым холестаазом, поражением печени, повышенным риском судорог и повреждением роговицы [20, 21].

Токсичные проявления фенотиазинов рассматриваются преимущественно как продолжение их фармакологической активности. Основной механизм действия фенотиазинов реализуется через антагонизм к D₂-рецепторам ретикулярной формации, лимбической системы и гипоталамуса, что, вероятно, является причиной таких побочных эффектов, как экстрапирамидные симптомы и гиперпролактинемия [17]. Также было показано, что фенотиазины угнетают вазомоторные рефлексы, подавляют секрецию пролактин-релизинг-ингибирующего гормона (Прл-РИГ) и снижают секрецию кортикотропин-регуляторного гормона (КРГ), значительно удлиняя интервал QTc [22].

Фенотиазины, характеризуются перекрытием терапевтической и токсической дозировок. Токсическая концентрация хлорпромазина в крови составляет диапазон 0,5–2 µg/ml. LD₅₀ для крыс составляет 210 mg kg⁻¹ при пероральном введении. Потенциально летальная дозировка для хлорпромазина (3000 mg) в десять раз превышает средне-суточную дозу (300 mg), однако, максимальная суточная дозировка может достигать 2000 mg [23, 24].

Клинические проявления острой интоксикации фенотиозином, особенно в случае передозировки, клинически проявляются тяжелыми экстрапирамидными реакциями, гипотензией, седацией. На поздних стадиях интоксикации часто наблюдаются стимуляция ЦНС и судороги, за которыми следует угнетение дыхания и/или ЦНС, а также нарушения сердечно-сосудистой проводимости, аритмии, антихолинергические эффекты, нарушение регуляции температуры тела, рвота, затрудненное дыхание, отек легких и кома. Лечение интоксикации фенотиозином является симптоматическим [23]. В настоящее время не существует специфического антидота при передозировке фенотиазинами. Что касается экстрапирамидных побочных эффектов, противопаркинсонические препараты эффективны для смягчения нежелательных эффектов. S. Naeem и соавт. [25] в своем исследовании, в котором использовали хлорпромазин для моделирования клеточной смерти, связанной с болезнью Паркинсона у крыс, показали

также, что диклофенак оказывает нейропротекторное действие, сопровождающееся выраженным улучшением контроля над двигательными функциями у крыс, получавших лечение, по сравнению с контрольной группой.

Открытия последних лет возобновили интерес к изучению психиатрических расстройств. За последние годы возрастает объем информации по морфологическим, эпигенетическим, иммуногистохимическим исследованиям при психиатрически заболеваниях, в частности — при суицидах, в рамках которых выявлены морфологические изменения микроглии, астроцитов и олигодендроцитов центральной нервной системы, а также гематоэнцефалического барьера [26].

Важная роль в понимании механизмов воздействия фенотиазинов принадлежит исследованием аутопсийного материала, показавшим корреляцию между частотой возникновения суицидального поведения и содержанием цитокинов: IL-4, IL10, IL13, TNF- α [12, 27, 28]. S. G. Torres-Platas и соавт., в своем исследовании показали, что фиброзные (волокнистые) астроциты в белом веществе передней поясной коры у лиц, умерших от завершеного суицида при наличии депрессивных расстройств в анамнезе, были в два раза больше и имели на 50–60% больше ответвлений, чем у лиц контрольной группы. Исследования показали также, что в дорзальной части передней поясной коры, при завершеном суициде, наблюдается значительное увеличение соотношения амебоидной микроглии к разветвленной кроме того, более чем в два раза чаще, по сравнению с контролем, выявляются кровеносные сосуды, окруженные макрофагами. Это сопровождается повышением экспрессии генов IBA1 и MCP-1, повышением содержания мРНК и CD45 [29–31]. В миндалевидном теле при этом наблюдается снижение плотности олигодендроцитов [32]. M. J. Chandley и соавт. [33], показали, что в олигодендроцитах затылочной коры больших полушарий и стволе мозга, в рамках завершеного суицида, проявляются признаки оксидативного стресса (снижение экспрессии SOD1, SOD2, GPX1, и значительное повышение экспрессии AGPS).

Необходимо отметить, что при отравлении фенотиазидами наблюдаются признаки оксидативного повреждения ЦНС. При продолжительном терапевтическом приеме хлорпромазина снижается активность медесодержащей и марганецсодержащей супероксиддисмутазы (SOD), которые имеют выраженную антиоксидантную функцию, но повышается концентрация малонового диальдегида (MDA), свидетельствующая о перекисном окислении жиров [34].

Для отравления фенотиазидами характерны нарушения функционирования органов, та-

кие как: увеличение интервала Q–T; желудочковые нарушения ритма, в частности, желудочковая тахикардия, которая может привести к фибрилляции желудочков сердца; нарушение терморегуляции гипоталамусом, преимущественно в виде гипертермии, гипотермия встречается редко; злокачественный нейролептический синдром. При аутопсии наблюдается: агранулоцитоз, синдром лекарственной волчанки, рабдомиолиз, некротические повреждения гепатоцитов, липоматоз миокарда [20, 24, 35].

Использование фенотиазинов вне психиатрических показаний. Отмечается статистически значимая корреляция, свидетельствующая о том, что у пациентов с шизофренией наблюдалась меньшая частота случаев рака по сравнению с общей популяцией [36]. Долгое время считалось, что это различие имеет генетическую природу, однако более новые исследования показали высокую вероятность того, что причина связана с применением при шизофрении антипсихотических препаратов первого поколения.

Апoptоз и цитотоксичность отмечаются как основные механизмы, посредством которых нейролептики первого поколения, в частности фенотиазины, могут влиять на рост опухолей. Показано, что антипсихотические препараты первого поколения также могут модулировать эффективность лечения онкологических заболеваний различными способами, включая, увеличение проницаемости ГЭБ, клеточные сигнальные пути, такие как PI3K/Akt/GSK-3 β , STAT3, улучшать накопление химиотерапевтических препаратов в организме, а также повышать восприимчивости клеток к химиотерапии посредством ингибирования насосов P-gp [37–39].

Другим фактом, привлекающим внимание в последние годы, является то, что фенотиазины, в частности хлорпромазин, продемонстрировали нейропротекторное действие при ишемическом инсульте, что обуславливает области их возможного применения. В своем исследовании H.-J. Li и соавт. [40] показали, что введение хлорпромазина крысам до индукции окклюзии средней мозговой артерии уменьшало размер инфаркта на 20,1%. Предполагаемый механизм действия заключался как в активации BKCa каналов, так и в нейропротекторной активности при блокаде BKCa каналов. Недавние исследования показали эффективность комбинированного лечения с использованием хлорпромазина и прометазина, которые, как было показано, снижают окислительный стресс, связанный с продукцией активных форм кислорода НАДФ через путь регуляции PKC- δ /NOX/MnSOD [41–43].

Также описана антимикробная, противовирусная, противопротозойная, противогрибковая и противоприонная активность фенотиазинов [38].

Заключение

Таким образом, в последние годы отмечается повышенный интерес к исследованию действия препаратов фенотиазинового ряда.

Учитывая, что пациенты, получающие фенотиазины, подвержены высокому риску отравления, исследования прямых эффектов повторного острого отравления фенотиазинами, вызванного их передозировкой, как преднамеренной, так и случайной, представляют особый интерес. Хотя клинические проявления отравлений фенотиазинами хорошо документированы, современные морфологические и иммуногистохимические исследования острой интоксикации фенотиазинами малочисленны.

Литература

- López-Muñoz E, Alamo C., Cuenca E., Shen W., Clervoy P, Rubio G. History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. *Ann Clin Psychiatry*. 2005; 17 (3): 113–135. DOI: 10.1080/10401230591002002. PMID: 16433053.
- Ohlow M. J., Moosmann B. Phenothiazine: the seven lives of pharmacology's first lead structure. *Drug Discov Today*. 2011; 16 (3–4): 119–131. DOI: 10.1016/j.drudis.2011.01.001. PMID: 21237283.
- Ban T. A. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007; 3 (4): 495–500. PMID: 19300578.
- Gajwani P., Kemp D. E., Muzina D. J., Xia G., Gao K., Calabrese J. R. Acute treatment of mania: an update on new medications. *Curr Psychiatry Rep*. 2006; 8 (6): 504–509. DOI: 10.1007/s11920-006-0058-3. PMID: 17094930.
- Здравоохранение в России. 2023. Стат. сб. Москва: Росстат; М., 2023: 179 с. УДК 31: 614 (470). ББК 65.051.5 (2Рос). Healthcare in Russia. 2023. Statistical collection. Federal State Statistics Service; Moscow, 2023: 179 p. UDC 31: 614 (470). <https://youthlib.mirea.ru/ru/reader/62292023>. (in Rus.).
- Горбцов А. В. Российский статистический ежегодник. Москва: Федеральная служба государственной статистики; 2024. *Gorbtsov A. V. Russian statistical yearbook*. Moscow: Federal State Statistics Service; 2024. (in Rus.).
- World Health Organization. Suicide mortality rate (per 100 000 population). DataWhoInt. 2025; <http://data.who.int/indicators/i/F08B4FD/16BBF41> (accessed October 21, 2025).
- Bertuccio P, Amerio A., Grande E., Vecchia C. L., Costanza A., Aguglia A., Berardelli I., et al. Global trends in youth suicide from 1990 to 2020: an analysis of data from the WHO mortality database. *eClinicalMedicine*. 2024; 70: 102506. DOI: 10.1016/j.eclinm.2024.102506. PMID: 38440131.
- CDC. Injury data reports. WISQARS. n. d.; <https://wisqars.cdc.gov/fatal-injury-trends/> (accessed October 21, 2025).
- Tournier M., Grolleau A., Cougnard A., Molimard M., Verdoux H. Factors associated with choice of psychotropic drugs used for intentional drug overdose. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009; 259 (2): 86–91. DOI: 10.1007/s00406-008-0839-2. PMID: 18806918.
- Hirokawa S., Matsumoto T., Katsumata Y., Kitani M., Akazawa M., Takahashi Y., Kawakami N., et al. Psychosocial and psychiatric characteristics of suicide completers with psychiatric treatment before death: a psychological autopsy study of 76 cases. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2012; 66 (4): 292–302. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2012.02343.x. PMID: 22624734.
- Tsai S.-J., Hong C.-J., Liou Y.-J. Recent molecular genetic studies and methodological issues in suicide research. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011; 35 (4): 809–817. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.10.014. PMID: 20977922.
- Ojanperä I., Kriikku P., Vuori E. Fatal toxicity index of medicinal drugs based on a comprehensive toxicology database. *Int J Legal Med*. 2016; 130 (5): 1209–1216. DOI: 10.1007/s00414-016-1358-8. PMID: 26987318.
- Fang J., Gorrod J. W. Metabolism, pharmacogenetics, and metabolic drug–drug interactions of antipsychotic drugs. *Cell Mol Neurobiol*. 1999; 19 (4): 491–510. DOI: 10.1023/A: 1006938908284. PMID: 10379422.
- Peroutka S., Snyder S. Relationship of neuroleptic drug effects at brain dopamine, serotonin, alpha-adrenergic, and histamine receptors to clinical potency. *Am J Psychiatry*. 1980; 137 (12): 1518–1522. DOI: 10.1176/ajp.137.12.1518. PMID: 6108081.
- Suzuki H., Gen K., Inoue Y. Comparison of the anti-dopamine D₂ and anti-serotonin 5-HT_{2A} activities of chlorpromazine, bromperidol, haloperidol and second-generation antipsychotics parent compounds and metabolites thereof. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 2013; 27 (4): 396–400. DOI: 10.1177/0269881113478281. PMID: 23427194.
- Li P., L. Snyder G., E. Vanover K. Dopamine targeting drugs for the treatment of schizophrenia: past, present and future. *Curr Top Med Chem*. 2016; 16 (29): 3385–3403. DOI: 10.2174/1568026616666160608084834. PMID: 27291902.
- Elmorsy E., Elzalabany L. M., Elsheikha H. M., Smith P. A. Adverse effects of antipsychotics on micro-vascular endothelial cells of the human blood-brain barrier. *Brain Res*. 2014; 1583: 255–268. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.08.011. PMID: 25139421.
- Swathy B., Saradalekshmi K. R., Nair I. V., Nair C., Banerjee M. Understanding the influence of antipsychotic drugs on global methylation events and its relevance in treatment response. *Epigenomics*. 2018; 10 (3): 233–247. DOI: 10.2217/epi-2017-0086. PMID: 29343074.
- Anagnostis S., Khehra N., Parmar M. S. Encyclopedia of Toxicology (Fourth Edition). 2024; 2: 995–1002. Encyclopedia of Toxicology. Chlorpromazines DOI: 10.1016/B978-0-12-824315-2.00648-5.
- Irwin S., Slabok M., Debiase P. L., Govier W. M. Perphenazine (trilafon), a new potent tranquilizer and antiemetic. I. Behavioral mode of action. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1959; 118 (3–4): 358–374. PMID: 13628255.
- Hino M., Ono H., Fukuda H. Brain stem involvement in the effects of chlorpromazine on the monosynaptic reflex of the rat lumbar spinal cord. *Gen Pharmacol Vasc Syst*. 1986; 17 (4): 379–383. DOI: 10.1016/0306-3623 (86)90178-3. PMID: 3758647.
- Jeanna M Marraffa. Encyclopedia of Toxicology (Fourth Edition). 2024; 7: 539–542. Encyclopedia of Toxicology. Phenothiazines. DOI: 10.1016/B978-0-12-824315-2.00584-4.
- Takase I., Yamamoto Y., Nakagawa T., Nishi K. A fatal case of potential chronic overdoses of prescribed and proprietary remedies. *Hum Exp Toxicol*. 2010; 29 (8): 695–699. DOI: 10.1177/0960327109360116. PMID: 20106941.
- Naeem S., Najam R., Khan S. S., Mirza T., Sikandar B. Neuroprotective effect of diclofenac on chlorpromazine induced catalepsy in rats. *Metab Brain Dis*. 2019; 34 (4): 1191–1199. DOI: 10.1007/s11011-019-00416-1. PMID: 31055785.

26. Кислов М. А., Трусова Д. С., Крупин К. Н., Жиганова М. С., Максимов А. В. Морфофункциональные изменения нейронального окружения при суициде. *Судебная медицина*. 2023; 9 (2): 165–174. Kislov M. A., Trusova D. S., Krupin K. N., Zhiganova M. S., Maksimov A. V. Morphofunctional changes in the neuronal environment in suicide. *Forensic Medicine = Sudebnaya Meditsina*. 2023; 9 (2): 165–174. DOI: 10.17816/fm723.
27. Courtet P, Giner L, Senéque M., Guillaume S., Olie E., Ducasse D. Neuroinflammation in suicide: toward a comprehensive model. *World J Biol Psychiatry*. 2016; 17 (8): 564–586. DOI: 10.3109/15622975.2015.1054879. PMID: 26223957.
28. Fernández-Sevillano J., González-Ortega I., MacDowell K., Zorrilla I., López M. P., Courtet P, Gabilondo A., et al. Inflammation biomarkers in suicide attempts and their relation to abuse, global functioning and cognition. *World J Biol Psychiatry*. 2022; 23 (4): 307–317. DOI: 10.1080/15622975.2021.1988703. PMID: 34730074.
29. Torres-Platas S. G., Cruceanu C., Chen G. G., Turecki G., Mechawar N. Evidence for increased microglial priming and macrophage recruitment in the dorsal anterior cingulate white matter of depressed suicides. *Brain Behav Immun*. 2014; 42: 50–59. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.05.007. PMID: 24858659.
30. Turecki G. The molecular bases of the suicidal brain. *Nat Rev Neurosci*. 2014; 15 (12): 802–816. DOI: 10.1038/nrn3839. PMID: 25354482.
31. Docherty A., Turecki G., Dwivedi Y. The biological signature (s) of suicide. *Biol Psychiatry*. 2024; 95 (10): S1–2. DOI: 10.1016/j.biopsych.2024.02.011.
32. Hamidi M., Drevets W. C., Price J. L. Glial reduction in amygdala in major depressive disorder is due to oligodendrocytes. *Biol Psychiatry*. 2004; 55 (6): 563–569. DOI: 10.1016/j.biopsych.2003.11.006. PMID: 15013824.
33. Chandley M. J., Szebeni A., Szebeni K., Wang-Heaton H., Garst J., Stockmeier C. A., Lewis N. H., et al. Markers of elevated oxidative stress in oligodendrocytes captured from the brainstem and occipital cortex in major depressive disorder and suicide. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2022; 117: 110559. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2022.110559. PMID: 35452747.
34. Dejanovic B., Vukovic-Dejanovic V., Stevanovic I., Stojanovic I., Mandic-Gajic G., Dilber S. Oxidative stress induced by chlorpromazine in patients treated and acutely poisoned with the drug. *Vojnosanit Pregl*. 2016; 73 (4): 312–317. DOI: 10.2298/VSP140423047D. PMID: 29308860.
35. Matsusue A., Hara K., Kageura M., Kashiwagi M., Lu W., Ishigami A., Gotohda T., et al. An autopsy case of rhabdomyolysis related to vegetamin and genetic analysis of the rhabdomyolysis-associated genes. *J Forensic Leg Med*. 2010; 17 (1): 46–49. DOI: 10.1016/j.jflm.2009.07.020. PMID: 20083051.
36. Mortensen P. B. The incidence of cancer in schizophrenic patients. *J Epidemiol Community Health*. 1989; 43 (1): 43–47. DOI: 10.1136/jech.43.1.43. PMID: 2592890.
37. Otręba M., Marek L., Stojko J., Rzepecka-Stojko A. Phenothiazine derivatives and their impact on the apoptosis processes: a review. *Toxicology*. 2023; 492: 153528. DOI: 10.1016/j.tox.2023.153528. PMID: 37127180.
38. Osacka J., Kiss A., Pirmik Z. Possible involvement of apoptosis in the antipsychotics side effects: a mini-review. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2022; 49 (8): 836–847. DOI: 10.1111/1440-1681.13671. PMID: 35575958.
39. Hendouei N., Saghafi E., Shadhaf E., Hosseinimehr S. J. Molecular mechanisms of anti-psychotic drugs for improvement of cancer treatment. *Eur J Pharmacol*. 2019; 856: 172402. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.05.031. PMID: 31108054.
40. Li H.-J., Zhang Y.-J., Zhou L., Han F., Wang M.-Y., Xue M.-Q., Qi Z. Chlorpromazine confers neuroprotection against brain ischemia by activating BKCa channel. *Eur J Pharmacol*. 2014; 735: 38–43. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.04.017. PMID: 24755143.
41. Guo S., Li F., Wills M., Yip J., Wehbe A., Peng C., Geng X., et al. Chlorpromazine and promethazine (C+P) reduce brain injury after ischemic stroke through the PKC- δ /NOX/MnSOD pathway. *Mediators Inflamm*. 2022: 688752. DOI: 10.1155/2022/688752. PMID: 35873710.
42. Боева Е. А., Гребенчиков О. А. Органопротективные свойства аргона (обзор). *Общая Реаниматология*. 2022; 18 (5): 44–59. Boeva E. A., Grebenschikov O. A. Organoprotective properties of argon (review). *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2022; 18 (5): 44–59. (in Rus&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2022-5-44-59.
43. Guan L., Guo S., Yip J., Elkin K. B., Li F., Peng C., Geng X., Ding Y. Artificial hibernation by phenothiazines: a potential neuroprotective therapy against cerebral inflammation in stroke. *Curr Neurovasc Res*. 2019; 16 (3): 232–240. DOI: 10.2174/1567202616666190624122727. PMID: 31232236.

Поступила 05.11.2025

Принята 14.01.2026

Публикация онлайн 26.01.2026