

► <http://dx.doi.org/10.19048/2411-8729-2019-5-4-9-14>

КЛЕТКИ ПУРКИНЬЕ МОЗЖЕЧКА ПРИ ОТРАВЛЕНИИ КЛОЗАПИНОМ В СОЧЕТАНИИ С АЛКОГОЛЕМ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

А. М. Голубев^{1,2}, Д. В. Сундуков^{2*}, А. А. Чурилов¹, А. В. Ершов^{1,3}, О. Л. Романова^{1,2*}, И. Н. Телипов²

¹ Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Москва, Российская Федерация

² Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация.

³ Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Аннотация. Цель. Систематизация повреждений клеток Пуркинье мозжечка для уточнения патогенеза комбинированного отравления клозапином в сочетании с алкоголем и обоснования непосредственной причины смерти.

Материал и методы. Экспериментальные исследования проводили на 25 белых беспородных крысах, распределенных на 5 групп: контроль, группа I (клозапин 3 часа), группа II (клозапин 24 часа), группа III (клозапин + алкоголь 3 часа), группа IV (клозапин + алкоголь 24 часа). Оценку повреждений клеток Пуркинье осуществляли с использованием классификации повреждений нейронов

Результаты. В контрольной группе животных преобладали обратимые изменения клеток Пуркинье – первичное раздражение, острое набухание (15–20%). Необратимые изменения выявляли в 2–5%.

При отравлениях клозапином число клеток Пуркинье, в которых развивались необратимые изменения (сморщивание, кариоцитоллиз, тяжелые изменения, «клетки тени»), возрастало. Удельный вес таких изменений клеток Пуркинье составлял 30–40%.

При отравлениях клозапином в сочетании с алкоголем число необратимых повреждений возрастало до 40–60% (особенно через 24 часа от начала эксперимента).

Количественные различия необратимых изменений клеток Пуркинье в опытных группах по сравнению с контрольной группой статистически значимы ($p < 0,05$).

Заключение. В результате проведенных исследований установлены наиболее часто выявляемые повреждения клеток Пуркинье мозжечка при отравлении клозапином. Более выраженные повреждения клеток Пуркинье, с преобладанием необратимых изменений, обнаруживаются при сочетанном отравлении клозапином и алкоголем. Продолжительность эксперимента длительностью 24 часа приводит к более тяжелым изменениям клеток Пуркинье по сравнению с 3-часовой продолжительностью опыта.

Ключевые слова: клозапин, алкоголь, клетки Пуркинье, отравление

PURKINJE CELLS OF THE CEREBELLUM IN CLOZAPINE AND CLOZAPINE ETHANOL POISONING (EXPERIMENTAL RESEARCH)

A. M. Golubev^{1,2}, D. V. Sundukov^{2*}, A. A. Churilov¹, A. V. Ershov^{1,3}, O. L. Romanova^{1,2}, I. N. Telipov²

¹ Federal Clinical and Research Center of Reanimatology and Rehabilitology, Moscow, Russian Federation

² RUDN University, Moscow, Russian Federation

³ Sechenov First Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract. Objectives. Systematization of cerebellar Purkinje cell injuries to clarify the pathogenesis of combined clozapine-alcohol poisoning and to substantiate the immediate cause of death.

Material and methods. Experimental studies were performed on 25 white outbreed rats divided into 5 groups: control, group I (clozapine 3 hours), group II (clozapine 24 hours), group III (clozapine + alcohol 3 hours), group IV (clozapine+alcohol 24 hours). The assessment of Purkinje cell injury was performed using the classification of neuronal damage.

Results. In the control group of animals reversible changes in Purkinje cells prevailed: primary irritation and acute swelling (15-20%). Irreversible changes were detected in 2-5%. In case of clozapine poisoning the number of Purkinje cells with irreversible changes (shrinking, karyocytolysis, severe changes, Ghost-like cells) was increased. The percentage of Purkinje cells with such changes was 30-40%. In case of combined clozapine-alcohol poisoning the percentage of irreversible Purkinje cells injury increased to 40-60% (especially 24 hours after starting the study). Quantitative differences in irreversible changes in Purkinje cells in the experimental groups were statistically significant if compared to the controls ($p < 0.05$).

• Received: 12.09.2019 • Accepted: 24.12.2019

Для цитирования: Голубев А. М., Сундуков Д. В., Чурилов А. А., Ершов А. В., Романова О. Л., Телипов И. Н. Клетки Пуркинье мозжечка при отравлении клозапином в сочетании с алкоголем (экспериментальное исследование). Судебная медицина. 2019;5(4):9-14. <http://dx.doi.org/10.19048/2411-8729-2019-5-4-9-14>.

For reference: Golubev A. M., Sundukov D. V., Churilov A. A., Ershov A. V., Romanova O. L., Telipov I. N. Purkinje cells of the cerebellum in clozapine and clozapine ethanol poisoning (experimental research). *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2019;5(4):9-14. (In Russ.) <http://dx.doi.org/10.19048/2411-8729-2019-5-4-9-14>.

Conclusion. As a result of the study the most commonly detected injuries of Purkinje cells of cerebellum in clozapine poisoning were revealed. The most prominent damage to Purkinje cells with predominance of irreversible changes were found in cases of combined clozapine-alcohol poisoning. 24-hour duration of the experiment led to the more severe Purkinje cell injuries if compared to the 3-hour duration.

Keywords: clozapine, alcohol, Purkinje cells, poisoning

РОМАНОВА Ольга Леонидовна – к.м.н., доцент кафедры судебной медицины ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» [Olga L. Romanova, Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., main place of work: Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute, Department of Forensic Medicine; 10 Miklukho-Maklaya St, Bldg 2, Moscow, 117198, Russian Federation] • 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 10, корп. 2 • olgpharm@yandex.ru • {ORCID: 0000-0001-6356-9251}

◇ ВВЕДЕНИЕ

Нейролептики, в частности клозапин, являются причиной острых отравлений. Клозапин – атипичный нейролептик, применяемый для лечения заболеваний центральной нервной системы. В литературе описаны многочисленные осложнения, связанные с приемом клозапина: агранулоцитоз [1], миокардит [2–4], кататония [5], альвеолит [6], усиление токсичности клозапина при развитии инфекционных осложнений [7–9], рабдомиолиз [10], имитация инсульта [11], отсроченные осложнения при тяжелой клозапиновой интоксикации [12–13], кома [14].

В то же время такие особенности препарата, как дозозависимый эффект и низкий терапевтический индекс, сильное холиноблокирующее, периферическое альфа-адренолитическое действие обуславливают высокий риск возникновения опасных для жизни состояний при его применении. Особенно высок риск при сочетании применения клозапина и этанола [15]. Острое отравление клозапином, сопряженное с высоким риском летального исхода, может быть результатом непреднамеренной передозировки препарата, идиосинкразии, суицидального поведения. Патогенез острых отравлений клозапином изучен недостаточно. Не до конца понятен танатогенез фатальных отравлений, что существенно снижает качество судебно-медицинской диагностики. На сегодняшний момент данные исследований, подробно раскрывающих терапевтические и токсические эффекты клозапина, разрозненны.

Цель. Систематизация повреждений клеток Пуркинью мозжечка для уточнения патогенеза острых отравлений клозапином в сочетании с алкоголем и обоснования непосредственной причины смерти.

◇ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальные исследования проводили на беспородных крысах самцах массой 200–250 г (n=25). Под общей ингаляционной анестезией (севофлюран 4 об% с потоком кислорода 2 л/мин в индукционной камере) энтерально через желудочный зонд вводили растворы в объеме 10 мл/кг веса животного. Выделили следующие группы животных:

- I группа (контрольная), n=5 – раствор NaCl 0,9% – 10 мл/кг;
- II группа («клозапин»), n=5 – клозапин в дозе 150 мг/кг в растворе NaCl 0,9% – 10 мл/кг, продолжительность эксперимента 3 часа;
- III группа («клозапин+алкоголь»), n=5 – клозапин в дозе 150 мг/кг в растворе 40% спирта этилового – 10 мл/кг мл, продолжительность эксперимента 3 часа;
- IV группа («клозапин»), n=5 – клозапин в дозе 150 мг/кг в растворе NaCl 0,9% – 10 мл/кг, продолжительность эксперимента 24 часа;
- V группа («клозапин+алкоголь»), n=5 – клозапин в дозе 150 мг/кг в растворе 40% спирта этилового – 10 мл/кг, продолжительность эксперимента 24 часа.

После введения препаратов животное просыпалось и оставалось в виварии на 3 ч и 24 часа в условиях свободного доступа к воде, но без пищи. Через 3 ч и 24 часа проводили повторную анестезию (севофлюран 4 об% с потоком кислорода 2 л/мин в индукционной камере), с последующей эвтаназией.

Мозжечок фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. Гистологические срезы мозжечка окрашивали гематоксилином и эозином, по Нисслю. Повреждение нейронов оценивали в соответствии с классификацией, включающей: 1) острое набухание; 2) первичное раздражение; 3) гидропические изменения; 4) жировые дистрофии; 5) обызвествление; 6) сморщива-

Показатели повреждений в процентах (%) клеток Пуркинью в различных экспериментальных группах, Me (LQ; HQ)
Damage rates (%) of Purkinje cells in different experimental groups, IU (LQ; HQ)

Вид повреждения	Группы				
	I	II	III	IV	V
	Контроль	Клозапин 3 часа	Клозапин с алкоголем 3 часа	Клозапин 24 часа	Клозапин с алкоголем 24 часа
Обратимые повреждения, %	17,5 (15,9–17,7)	62,3* (58,1–65,6)	47,4*^ (42,3–52,1)	45,1*^ (41,0–47,8)	27,2*^* (24,3–29,2)
Необратимые повреждения, %	3,6 (2,8–4,1)	35,2* (31,0–37,8)	36,7* (33,2–39,1)	52,2*^# (47,3–55,6)	60,5*^# (57,1–63,5)

Примечание: * – p<0,05 при сравнении с контролем; ^ – при сравнении с клозапином 4 часа; # – p<0,05 при сравнении с клозапином с алкоголем 3 часа; * – при сравнении с клозапином 24 часа

Note: * – p<0.05 when compared with control; ^ – when compared with clozapine 3 hours; # – p<0.05 when compared with clozapine and alcohol 3 hours; * – when compared with clozapine 24 hours

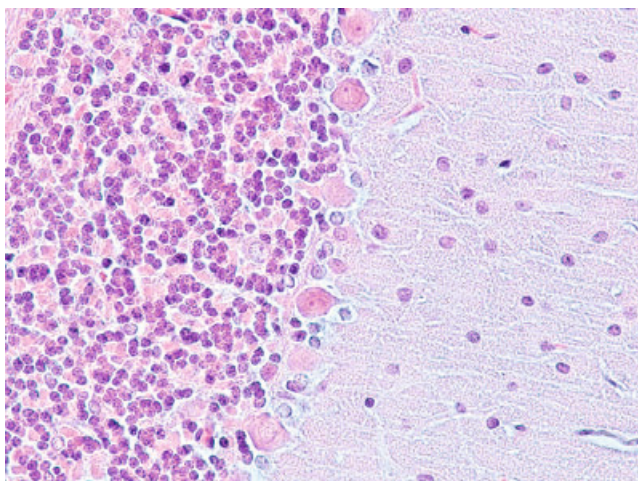


Рис. 1. Обратимые изменения клеток Пуркинье через 24 часа после введения клозапина, окрашивание гематоксилин-эозином, $\times 400$: острое набухание клеток, первичное раздражение (смещение ядра и ядрышка)
Fig. 1. Reversible changes in Purkinje cells after 24 hours since administration of clozapine; staining with hematoxylin and eosin, magnification $\times 400$: acute cell swelling, primary irritation (displacement of the nucleus and nucleolus).

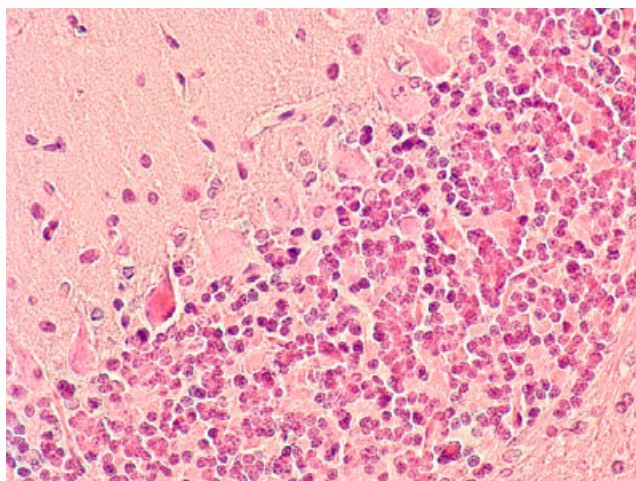


Рис. 2. Необратимые изменения клеток Пуркинье через 24 часа после введения клозапина, окрашивание гематоксилин-эозином, $\times 400$: тяжелые изменения, кариоцитоллиз, «клетки-тени»
Fig. 2. Irreversible changes in Purkinje cells after 24 hours since administration of clozapine; staining with hematoxylin and eosin, magnification $\times 400$: severe changes, karyocytolysis, Ghost-like cells

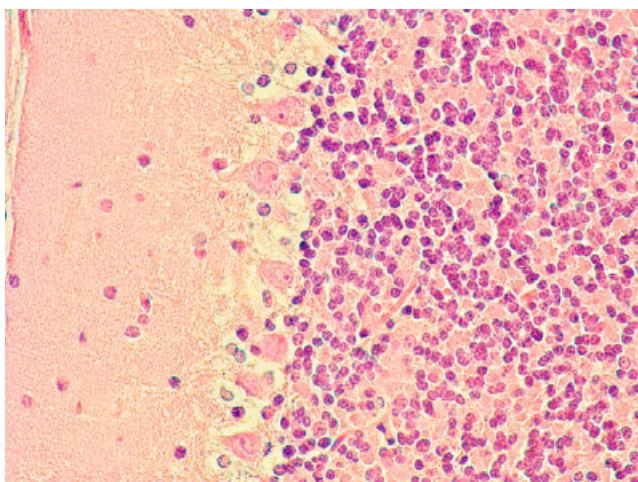


Рис. 3. Обратимые изменения клеток Пуркинье через 24 часа после введения клозапина с алкоголем, окрашивание гематоксилин-эозином, $\times 400$: вакуолизация цитоплазмы, острое набухание клеток, первичное раздражение
Fig. 3. Reversible changes in Purkinje cells after 24 hours since administration of clozapine and alcohol; staining with hematoxylin and eosin, magnification $\times 400$: cytoplasm vacuolation, acute cell swelling, primary irritation

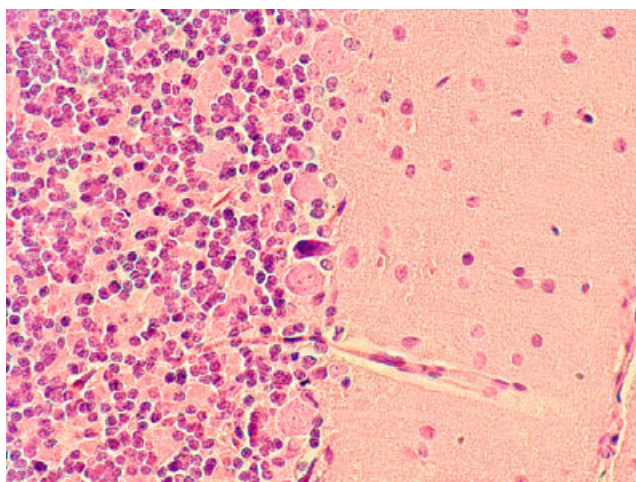


Рис. 4. Необратимые изменения клеток Пуркинье через 24 часа после введения клозапина, окрашивание гематоксилин-эозином, $\times 400$: сморщивание, тяжелые изменения, кариоцитоллиз
Fig. 4. Irreversible changes in Purkinje cells after 24 hours since administration of clozapine; staining with hematoxylin and eosin, magnification $\times 400$: shrinkage, severe changes, karyocytolysis

ние; 7) тяжелые изменения; 8) ишемическое изменение; 9) кариоцитоллиз; 10) «клетки-тени»; 11) нейрофагия; 12) сателлитоз; 13) пигментные дистрофии [16].

Оценивали повреждения не менее 100 клеток Пуркинье в каждом наблюдении. Для статистического анализа использовали программы Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.) и MedCalc 12.5.0.0 (MedCalcSoftwarebvba). Средние значения представляли медианой с межквартильным интервалом. Межгрупповые различия показателей оценивали при помощи U-критерия Манна – Уитни и принимали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Эксперименты проводили в соответствии с требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского

парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях [17].

◇ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В контрольной группе животных преобладали обратимые изменения клеток Пуркинье мозжечка: первичное раздражение, острое набухание (15–20%). Необратимые повреждения клеток Пуркинье мозжечка («клетки-тени», сморщивание нейронов и т.д.) составляли 2–5%.

В группе животных, которым вводили клозапин, через 4 часа отмечали возрастание числа клеток Пуркинье с признаками альтерации и регистрировали как обратимые (60–70%), так и необратимые повреждения

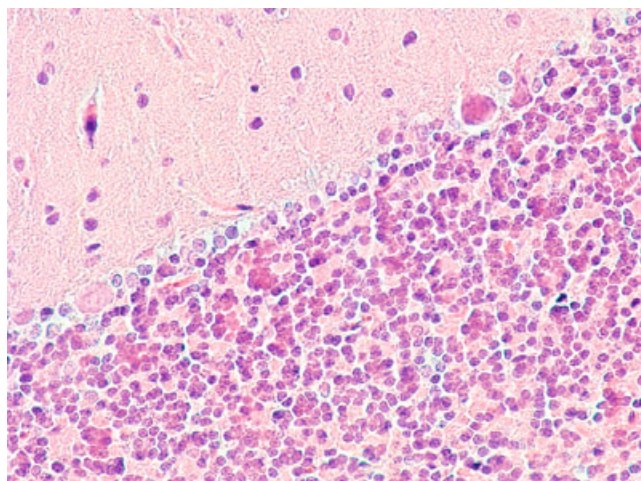


Рис. 5. Единичные клетки Пуркинье, кариолизис. Клозапин с алкоголем через 24 часа. Окрашивание гематоксилином и эозином, ×400

Fig. 5. Single Purkinje cells, karyolysis. Clozapine and alcohol after 24 hours. Staining with hematoxylin and eosin, magnification ×400

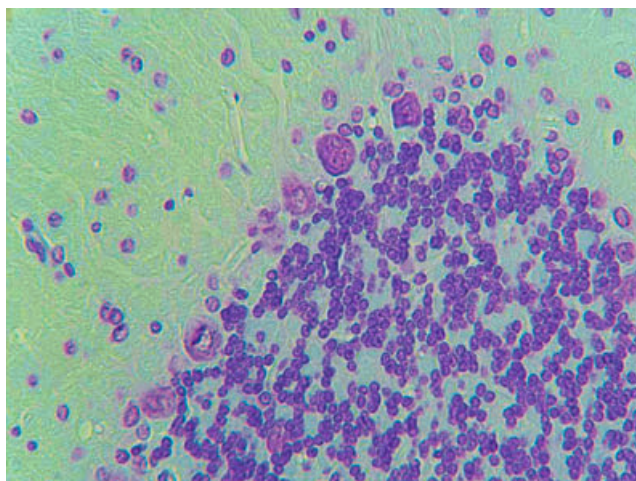


Рис. 6. Необратимые изменения клеток Пуркинье через 24 часа после введения клозапина, окрашивание по Нислю, ×400: лизис вещества Ниссля

Fig. 6. Irreversible changes in Purkinje cells after 24 hours since clozapine administration, Nissl staining; magnification ×400: Nissl substance lysis

Примечание. Увеличение 400. a–g – окрашивание гематоксилин-эозином; a – обратимые изменения; b – необратимые изменения; c – острое набухание клеток, первичное раздражение (смещение ядра и ядрышка); d – тяжелые изменения, кариоцитоллиз, «клетки-тени»; e – окрашивание по Нислю: лизис вещества Ниссля; f – вакуолизация цитоплазмы, острое набухание клеток, первичное раздражение; g – сморщивание, тяжелые изменения, кариоцитоллиз; i – единичные клетки Пуркинье, кариолизис.

Reversible and irreversible changes in Purkinje cells after 24 hours since administration of clozapine and its combination with alcohol.
Note. Magnification ×400. a–g – staining with hematoxylin and eosin; a – reversible changes; b – irreversible changes; c – acute cell swelling, primary irritation (displacement of the nucleus and nucleolus); d – severe changes, karyocytolysis, ghost-like cells; e – Nissl staining; Nissl substance lysis; f – cytoplasm vacuolation, acute cell swelling, primary irritation; g – shrinkage, severe changes, karyocytolysis; i – single Purkinje cells, karyolysis.

(30–40%). Через 24 часа после отравления клозапином возросло число клеток Пуркинье с признаками необратимых повреждений: из них обратимых повреждений клеток 40–50% (рис. 1), необратимых – 45–55% (рис. 2).

Через 3 часа после отравления клозапином в сочетании с этанолом, обнаружили повреждения клеток Пуркинье: из них обратимых 37–55%, необратимых 40–60%.

Через 24 часа после комбинированного отравления клозапином в сочетании с алкоголем выявили обратимые 25–30% и необратимые изменения 60–70% (см. рис. 3, 4). Также обнаружили отсутствие клеток Пуркинье на значительных участках их локализации (см. рис. 5). Отмечали снижение интенсивности окрашивания вещества Ниссля вплоть до полного его исчезновения (см. рис. 6).

Результаты исследования представили в таблице.

Таким образом, клозапин в сочетании с алкоголем оказывает повреждающее действие на клетки Пуркинье. Проведенные ранее исследования свидетельствуют о развитии дистрофических изменений нейронов коры головного мозга [18]. Механизмы токсичности клозапина рассматриваются в ряде исследований [19–23]. Клозапин также вызывает повреждение клеток миокарда, легких [15, 25, 26]. Более значительные повреждения в органах развиваются при сочетанном воздействии клозапина и этанола. При поступлении в организм этанол превращается в ацетальдегид, обладающий свойством повреждать мембраны клеток. Этанол и ацетальдегид угнетают энергетический метаболизм клеток за счет повреждения митохондрий. Кроме того, они обладают способностью

активировать перекисное окисление липидов. Помимо этого, повреждение клеток усугубляется активацией лизосомальных гидролитических ферментов. В механизмы повреждающего эффекта этанола подключается выброс катехоламинов. Важным моментом в патогенезе повреждений, вызываемых этанолом, является влияние катехоламинов и нарушение гемомикроциркуляции [26, 27].

◇ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клозапин повреждает клетки Пуркинье, что подтверждается возрастанием числа нейронов, в которых регистрируются признаки как обратимых, так и необратимых повреждений. Альтерация клеток Пуркинье усиливается к 24 часам от начала эксперимента. Более значимые повреждения клеток Пуркинье отмечаются при сочетанном воздействии клозапина и этанола.

Обратимые и необратимые изменения клеток Пуркинье через 24 часа после введения клозапина и его сочетания с алкоголем.

◇ ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wicinski M., Welewicz M. M. Clozapine-induced agranulocytosis/granulocytopenia: mechanisms and monitoring. *Curr. Opin. Hematol.* 2018;25(1):22–28.
2. Savvatis K., Mohiddin S. A. Clozapine-induced myocarditis: «Psychoanalysing» drug-induced myocarditis. *Int. J. Cardiol.* 2018;259:130–131.
3. Datta T., Solomon A. J. Clozapine-induced myocarditis. *Oxf. Med. Case Reports.* 2018;1:omx080.

4. Bellissima B. L., Tingle M. D., Cicovic A., Alawami M., Kenedi C. A systematic review of clozapine-induced myocarditis. *Int. J. Cardiol.* 2018;259:122–129.
5. Bibily J., McCollum B., de Leon. Catatonia Secondary to Sudden Clozapine Withdrawal: A Case with Three Repeated Episodes a Literature Rview. *Case Rep. Psychiatre.* 2017;240:27–31.
6. Arias S. A., Cohen P., Kwon J. S. Clozapine-induced lymphocytic alveolitis. *American Journal of Psychiatry.* 2011;168(2):210–211.
7. Leung J. G., Nelson S., Takala C. R., Goren J. L. Infection and inflammation leading to clozapine toxicity and intensive case series. *Ann. Pharmacother.* 2014;48(6): 801–805.
8. Ruan C. J., Zhen X. Y., Ge X. L., Wang C. Y., Guo W., Tang Y. L., Li W. B., de Leon J. Pneumonia Can Cause Clozapine Intoxication: A Case Report. *Psychosomatics.* 2017;58(6):652–656.
9. ten Bokum E. M., van de Oever H. L., Radstake D. W., Arbouw M. E. Clozapine intoxication due to cessation of smoking and infection. *Neth. J. Med.* 2015;73(7):345–347.
10. Jansman F. G., Cremmelin H. A., van Hout F. J., Meulenbelt J. Rhabdomyolysis in Clozapine Overdose. *Drug Saf. Case Rep.* 2015;2(1):9.
11. Lebin J. A., Villarreal J. D., Chen B. C., Hall M. K. Clozapine Intoxication Mimicking Acute Stroke. *Clin. Pract. Cases Emerg. Med.* 2018;2(2):155–157.
12. Van Hevoort M., Van Eijndhoven P., Schellekens A., Pop-Purceanu M., Kramers C., Batalla A. Delayed complications after severe clozapine intoxication: a case report. The pharmacokinetic profile of clozapine and it's important role in the course of symptoms. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2019;34(5):269–272.
13. Patteet L., Maudens K., Wille S., Blanckaert P., Neels H., Calle P. When clozapine appears at a dance event... *Acta Clin. Belg.* 2019;14:1–5.
14. Reddy S. M., Khairkar P. H., Jajoo U. 70 hours of coma by clozapine intoxication. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2013;25(4):E22–23.
15. Романова О. Л., Сундуков Д. В., Голубев А. М., Благонравов М. Л. Голубев М. А. Характеристика общепатологических процессов в легких при отравлении клозапином. *Общая реаниматология.* 2017;13(4):22–29. [Romanova O. L., Sundukov D. V., Golubev A. M., Blagonravov M. L. Golubev M. A. Kharakteristika obshchepatologicheskikh processov v legkikh pri otravlenii klozapinom. *Obshchaya reanimatologiya.* 2017;13(4):22–29. (In Russ.)]
16. Ермохин П. Н. *Гистопатология центральной нервной системы* (под ред. А. П. Авцына). М.: Медицина; 1969. [Ermokhin P. N. *Gistopatologiya centralnoj nervnoj sistemy* (pod red. A. P. Avcyina). Moscow: Meditsina; 1969 (In Russ.)]
17. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. Санкт-Петербург: Rus-LASA НП «Объединение специалистов по работе с лабораторными животными». Рабочая группа по переводам и изданию тематической литературы; 2012: 48. 2010/63/EU. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes. ETS No.123; 2012: 48.
18. Баширова А. Р., Сундуков Д. В., Голубев А. М. Морфофункциональные патологические изменения головного мозга при смертельных отравлениях азалептином и этиловым алкоголем. *Медицинская экспертиза и право.* 2013;1:35–36. [Bashirova A. R., Sundukov D. V., Golubev A. M. Morfofunkcionalny e patologicheskie izmeneniya golovnogo mozga pri smertelnykh otravleniyakh azaleptinom i etilovym alkogolem. *Meditsinskaya ekspertiza i pravo.* 2013;1:35–36. (In Russ.)]
19. Зими́на Л. Н., Михайлова Г. В., Баринова М. В., Павленко Е. Ю., Полозов М. А., Попов С. В., Розумный П. А., Ильяшенко К. К., Ермохина Т. В. Морфологические аспекты острых отравлений азалептином. *Судебно-медицинская экспертиза.* 2008;3:8–10. [Zimina L. N., Mihajlova G. V., Barinova M. V., Pavlenko E. Yu., Polozov M. A., Popov S. V., Rozumnyj P. A., Il'yashenko K. K., Ermohina T. V. Morfologicheskie aspekty ostryh otravlenij azaleptinom. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza.* 2008;3:8–10. (In Russ.)]
20. Ильяшенко К. К., Лужников Е. А., Белова М. В., Ермохина Т. В., Лисовик Ж. А., Карева М. В., Ельков А. Н., Зими́на Л. Н., Баринова М. В. Особенности острых отравлений клозапином. *Токсикологический вестник.* 2009;2:2–5. [Ilyashenko K. K., Luzhnikov E. A., Belova M. V., Ermohina T. V., Lisovik Zh. A., Kareva M. V., Elkov A. N., Zimina L. N., Barinova M. V. Osobennosti ostryh otravlenij klozapinom. *Toksikologicheskij vestnik.* 2009;2:2–5. (In Russ.)]
21. Kim Y. S., Shin J. H., Hall F. S., Linden D. J. Dopamine signaling is required for depolarization-induced slow current in cerebellar Purkinje cells. *J. Neurosci.* 2009;29(26):8530–8538.
22. Шигеев С. В., Иванова Н. А., Иванов С. В. Отравления клозапином: теоретические аспекты и судебно-медицинская оценка. *Судебно-медицинская экспертиза.* 2013;56(6):41–46. [Shigeev S. V., Ivanova N. A., Ivanov S. V. Otravleniya klozapinom: teoreticheskie aspekty i sudebno-meditsinskaya ocenka. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza.* 2013;56(6):41–46. (In Russ.)]
23. Бабкина А. С., Голубев А. М., Сундуков Д. В., Баширова А. Р., Голубев М. А. Клозапин: механизмы токсичности и побочных эффектов. *Общая реаниматология.* 2018;14(2):35–45. [Babkina A. S., Golubev A. M., Sundukov D. V., Bashirova A. R., Golubev M. A. Klozapin: mekhanizmy toksichnosti i pobochnyh effektov. *Obshchaya reanimatologiya.* 2018;14(2):35–45. (In Russ.)]
24. Романова О. Л., Сундуков Д. В., Голубев А. М., Бабкина А. С., Голубев М. А. Морфологические изменения в сердце при отравлении клозапином (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология.* 2017;13(2):6–13. [Romanova O. L., Sundukov D. V., Golubev A. M., Babkina A. S., Golubev M. A. Morfologicheskie izmeneniya v serdce pri otravlenii klozapinom (eksperimental'noe issledovanie). *Obshchaya reanimatologiya.* 2017;13(2):6–13. (In Russ.)]
25. Романова О. Л., Сундуков Д. В., Голубев А. М., Благонравов М. Л. Морфологические изменения в зависимости от содержания клозапина и его метаболитов в легких и сыворотке крови (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология.* 2018;14(4):44–45. [Romanova O. L., Sundukov D. V., Golubev A. M., Blagonravov M. L. Morfologicheskie izmeneniya v zavisimosti ot sodержaniya klozapina i ego metabolitov v legkih i syvorotke krovi (eksperimental'noe issledovanie). *Obshchaya reanimatologiya.* 2018;14(4):44–45. (In Russ.)]
26. Зороастров О. М. Особенности танатогенеза при смерти от острой интоксикации этанолом. *Вестник судебной медицины.* 2016;5(3):42–44. [Zoroastrov O. M. Osobennosti tanatogeneza pri smerti ot ostroj intoksikacii etanolom. *Vestnik sudebnoi meditsiny.* 2016;5(3):42–44. (In Russ.)]

27. Пауков В. С. Алкогольная болезнь. *Патологическая анатомия: национальное руководство*. Гл. ред. М. А. Пальцев, Л. В. Кактурский, О. В. Зайратьянц. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011:1187–1222.

[Paukov V. S. *Alkogolnaya bolezhn. Patologicheskaya anatomiya: nacional'noe rukovodstvo*. Pod red. M. A. Paltsev, L. V. Kakturskii, O. V. Zairatyants. Moscow: GEOTAR-Media; 2011:1187–1222. (In Russ.)]

Об авторах • Authors

ГОЛУБЕВ Аркадий Михайлович – д.м.н., профессор кафедры судебной медицины ФГАОУ ВО РУДН, заведующий лабораторией патологии клетки НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» [Arkadii M. Golubev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia, 10 Miklukho-Maklaya St, Bldg 2, Moscow, 117198, Russian Federation; Federal Scientific and Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitation, 25 Petrovka St, Bldg 2, Moscow, 107031, Russian Federation] • 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 10, корп. 2; 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, корп. 2 • arkadygolubev@mail.ru

СУНДУКОВ Дмитрий Вадимович – д.м.н., заведующий кафедрой судебной медицины ФГАОУ ВО РУДН [Dmitrii V. Sundukov, Dr. Sci. (Med.), Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute, Department of Forensic Medicine, 10 Miklukho-Maklaya St, Bldg 2, Moscow, 117198, Russian Federation] • 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 10, корп. 2 • sudmed.rudn@yandex.ru • {ORCID: 0000-0001-8173-8944}

ЧУРИЛОВ Алексей Александрович – м.н.с. лаборатории патологии клетки при критических состояниях НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» [Aleksai A. Churilov, V. A. Negovsky Institute of General Resuscitation, Federal Scientific and Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitation, 25 Petrovka St, Bldg 2, Moscow, 107031, Russian Federation] • 107031, Россия, г. Москва, ул. Петровка, д. 25; корп. 2.

ЕРШОВ Антон Валерьевич – д.м.н., доц., ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальных исследований НИИ общей реаниматологии имени В. А. Неговского ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» [Anton V. Ershov, Dr. Sci. (Med.), V. A. Negovsky Institute of General Resuscitation, Federal Scientific and Clinical Center of Reanimatology and Rehabilitation, 25 Petrovka St, Bldg 2, Moscow, 107031, Russian Federation] • 107031, Россия, г. Москва, ул. Петровка, д. 25; корп. 2 • salavatprof@mail.ru

РОМАНОВА Ольга Леонидовна – к.б.н., доцент кафедры судебной медицины ФГАОУ ВО РУДН [Olga L. Romanova, Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute, Department of Forensic Medicine, 10 Miklukho-Maklaya St, Bldg 2, Moscow, 117198, Russian Federation] • 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 10, корп. 2 • olgpharm@yandex.ru • {ORCID: 0000-0001-6356-9251}

ТЕЛИПОВ Ислам Нуридович – аспирант кафедры судебной медицины ФГАОУ ВО РУДН [Islam N. Telipov, Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute, Department of Forensic Medicine, 10 Miklukho-Maklaya St, Bldg 2, Moscow, 117198, Russian Federation] • 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 10, корп. 2 • vasya9548@mail.ru

► **Декларация о финансовых и других взаимоотношениях:** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы благодарны анонимным рецензентам за полезные замечания. Конфликт интересов отсутствует.

► **Declaration of financial and other relationships:** The study had no sponsorship. Authors are solely responsible for submitting the final manuscript to print. All authors participated in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors. The authors are grateful to anonymous reviewers for helpful comments. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.