

► <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-41-43>



МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ОТРАВЛЕНИЯ ДИМЕДРОЛОМ

Э. А. Порсуков*

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Махачкала, Российская Федерация

* porsukov@inbox.ru

Аннотация. Комплекс морфофункциональных изменений внутренних органов экспериментальных животных при моделировании отравлений димедролом может быть использован при судебно-медицинской диагностике смертельных отравлений этим препаратом.

Цель. Изучение и установление комплекса морфофункциональных изменений внутренних органов экспериментальных животных в условиях перорального введения токсических доз димедрола, которые будут способствовать более точной судебно-медицинской диагностике отравлений антигистаминными препаратами, с учетом данных клиники.

Материалы и методы. Исследования были проведены на белых беспородных крысах обоего пола массой 180–220 г. При моделировании отравления использован фармакопейный образец димедрола, содержащий 99,9 % препарата.

Результаты. Предложены морфофункциональные критерии дифференциальной диагностики при отравлениях антигистаминными препаратами на основе выявленных характерных изменений микроциркуляторного русла и гистологических изменений во внутренних органах экспериментальных животных. Сделана попытка создания рекомендаций по судебно-медицинской диагностике смерти при отравлениях антигистаминными препаратами.

Заключение. Полученные результаты дают основание считать, что в генезе смерти при отравлении антигистаминными препаратами имеет значение не только общий токсический эффект этих препаратов, но и выраженные сосудистые расстройства, возникающие при их введении в токсических дозах.

Ключевые слова: интоксикация, димедрол, микроциркуляция, эндотелий

Для цитирования: Порсуков Э. А. Морфофункциональные изменения внутренних органов экспериментальных животных в условиях моделирования отравления димедролом. *Судебная медицина*. 2020;6(2):41–43. <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-41-43>

Поступила 10.03.2020

Принята после доработки 23.04.2020

Опубликована 28.06.2020

MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN THE INTERNAL ORGANS IN ANIMAL MODELS INDUCED BY DIPHENHYDRAMINE POISONING

Elbrus A. Porsukov*

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russian Federation

* porsukov@inbox.ru

Abstract. The author describes the complex of Dimedrol-induced morphofunctional changes in the internal organs in animal models that possesses a diagnostic potential in forensic cases of fatal poisoning with this drug.

Aim. Studying and specification of the complex morphofunctional pathology of the internal organs in animal models under oral administration of toxic doses of Dimedrol, with the perspective of improving accuracy of forensic diagnosis of antihistamine poisoning with clinical data.

Materials and methods. Studies were conducted on white mongrel rats of both sexes and 180–220 g weight. Poisoning was modelled with pharmacopoeial Dimedrol containing 99.9 % of the active substance.

Results. Morphofunctional criteria are proposed for the differential diagnosis of antihistamine poisoning on the basis of characteristic changes in the microcirculatory bed and histological structure of the internal organs in experimental animals. Putative recommendations are formulated in the forensic diagnosis of death caused by antihistamine poisoning.

Conclusion. The obtained results indicate that the general toxic effect is complemented by pronounced vascular lesions in the genesis of death in cases of antihistamine poisoning at high doses of the administered drug.

Keywords: intoxication, Dimedrol, microcirculation, endothelium

For citation: Porsukov E. A. Morphofunctional Changes in the Internal Organs in Animal Models Induced by Diphenhydramine Poisoning. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2020;6(2):41–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-41-43>

Submitted 10.03.2020

Revised 23.04.2020

Published 28.06.2020

◇ ВВЕДЕНИЕ

В современном мире усиливается тенденция увеличения случаев сенсibilизации организма под воздействием различных факторов, прежде всего аллергенов растительного и пищевого происхождения [1]. В связи с этим наблюдается резкое увеличение применения населением страны антигистаминных препаратов с целью предупреждения реакций гиперчувствительности замедленного и немедленного типов (ГЗТ и ГНТ). При этом наиболее доступными и часто используемыми лекарственными препаратами являются димедрол, супрастин и тавегил. В медицинской и судебно-медицинской практике нередко встречаются случаи смерти от передозировки и отравления антигистаминными препаратами, особенно в случаях самолечения.

Среди большого числа случаев отравлений одно из первых мест занимают интоксикации лекарственными средствами [3]. Три четверти больных поступают в токсикологические центры России с острыми отравлениями веществами седативно-гипнотического действия [6]. В этиологии острых отравлений преобладают лекарственные препараты, наркотики и алкоголь, составляя основную причину неотложной токсикологической патологии (более 80 %) [3]. В среднем по Российской Федерации количество отравлений депримирующими веществами составляет от 62,4 до 69,2 % среди всех интоксикаций [5]. Летальность среди отравленных, поступивших в стационары в состоянии токсической комы, достигает 35,6 % [4]. Несмотря на то что в клинической и судебно-медицинской практике отравления антигистаминными препаратами встречаются довольно часто, диагностика этих отравлений представляет определенные трудности.

Решение проблемы диагностики острых отравлений антигистаминными препаратами, на наш взгляд, связано с комплексным изучением клинико-морфологических проявлений интоксикации.

Цель исследования — изучение и установление комплекса морфофункциональных изменений внутренних органов экспериментальных животных в условиях перорального введения токсических доз димедрола, которые будут способствовать более точной судебно-медицинской диагностике отравлений антигистаминными препаратами, с учетом данных клиники.

◇ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования были проведены на белых беспородных крысах обоего пола массой 180–220 г. При моделировании отравления использован фармакопейный образец димедрола, содержащий 99,9 % препарата. Выбор доз для заправки экспериментальных животных определялся на основании литературных данных. Известно, что средняя смертельная доза димедрола для белых беспородных крыс при пероральном введении составляет 545 мг/кг [8, 9]. Для микроскопического исследования брались кусочки внутренних органов белых крыс, затравленных димедролом (сердце, печень, легкие, почки и головной мозг). Из фиксированных в 10%-ном нейтральном растворе формалина кусочков внутренних органов после проводки и заливки в парафин готовились срезы с последующей окраской гематоксилин-эозином.

◇ РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты проведенных исследований показали, что почти во всех внутренних органах экспериментальных животных прослеживаются нарушения в системе микроциркуляторного русла (МЦР). Наблюдается повышение проницаемости сосудов, сопровождающаяся

формированием фибринозно-эритроцитарных тромбов на фоне паретического расширения и стаза крови. В некоторых случаях в просвете капилляров обнаруживаются не только свежие, но и агглютинированные эритроциты, формирующие «монетные столбики». Обращает на себя внимание реакция стенки мелких артерий, которая заключается в выраженном набухании клеток эндотелия, плазматическом пропитывании всех слоев их стенки и перивазальном отеке. Все вышеперечисленные изменения сосудов можно квалифицировать как острый артериит.

Изменения со стороны внутренних органов экспериментальных животных, наблюдающиеся на фоне нарушений МЦР после введения токсических доз димедрола, можно свести к следующему: в печени — тяжелая гидрорическая дистрофия с появлением моноцеллюлярных некрозов гепатоцитов, наблюдается перераспределение крови, которая депонируется в синусоидах и капиллярах, очаговая дисконплексаия печеночных балок, белковая дистрофия гепатоцитов, снижение трансэндотелиального транспорта и повышение лизосомальной активности, перипортальный фиброз и лимфоидная инфильтрация. В почках токсические дозы димедрола вызывают набухание и вакуолизацию цитоплазмы апикальных отделов клеток эпителия проксимальных извитых канальцев с полным или частичным закрытием их просвета, апоплексия некоторых клубочков, гистологические признаки периваскулярного склероза без продуктивной реакции стромы. В головном мозге наблюдается повышение проницаемости сосудов, что приводит к резкому отеку мягких мозговых оболочек. Параллельно с этим в мелких венах, в том числе внутримозговых, на фоне их паретического расширения и стаза крови формируются фибринозно-эритроцитарные тромбы. Одновременно с этим в самом веществе головного мозга наблюдаются дистрофические изменения невритов с перичеллюлярным и периваскулярным отеком.

Пороговые дозы димедрола в миокарде вызывают очаговые изменения. Через сутки от начала опыта они заключаются в реакции микроциркуляторного русла, которая состоит в реактивном набухании клеток эндотелия без существенных изменений остальных слоев стенок мелких артерий. В более поздние сроки в миокарде у части животных, наряду с неравномерным полнокровием, определяются микроучастки миолиза практической без клеточной реакции. В других случаях наблюдается парез мелких вен с агглютинацией эритроцитов в их просветах. Кардиомиоциты в прилегающей зоне миокарда выглядят набухшими, без поперечной исчерченности, с признаками миолиза. В целом изменения кардиомиоцитов отличаются выраженной очаговостью, в них появляется неравномерная зернистость, а местами и глыбчатый распад, вплоть до формирования микронекрозов.

В легких после введения летальной дозы изменения носят следующий характер: резко выраженное полнокровие, стазы, субателектазы альвеолярных отделов и нарушение целостности стенки межальвеолярных капилляров с диапедезным выходом эритроцитов в просветы альвеол, реакция клеток эндотелия в виде его набухания и формирования эритроцитарных тромбов в части микрососудов, неравномерное полнокровие и отек интерстиция, появляются пневмонические фокусы и лейкоцитарно-фибринозный экссудат в просвете альвеол.

Одним из эффектов димедрола является системное поражение сосудистого русла, которое носит фазовый характер и проявляется повышением проницаемости стенок сосудов с реакцией клеток эндотелия. Параллельно с этим

под влиянием токсических доз димедрола развиваются значительные метаболические сдвиги в паренхиме всех исследованных органов.

Выявленные морфологические изменения позволяют предположить, что помимо прямого токсического действия димедрола на вышеназванные ткани, а также на клетки головного мозга усилению дистрофических изменений способствуют именно сосудистые нарушения, вызывающие гипоксию тканей и, таким образом, опосредованное их поражение. Подтверждением этого является, в частности, мозаичный характер повреждения кардиомиоцитов — именно вблизи наиболее измененных сосудов. Наличие тенденции к коллагенообразованию в интерстиции миокарда и почек, по нашему мнению, обусловлено организацией богатого белком экссудата, появившегося в периваскулярном пространстве вследствие нарушения проницаемости сосудистых стенок, и активацией фибробластов. Усилению дистрофических изменений, помимо отмеченных выше сосудистых нарушений, обусловленных прямым токсическим действием димедрола на сосудистые стенки, вероятно, способствуют гипоксические изменения, обусловленные поражением легких. При этом они, в свою очередь, могут быть вызваны токсическим действием димедрола на мозговые клетки и, в частности, на сосудодвигательный и дыхательный центры.

◇ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При гистологическом исследовании наиболее характерными изменениями являются: системное поражение сосудистого русла, которое проявляется нарушениями микроциркуляции в виде расширения и переполнения кровью венозно-капиллярного русла, вплоть до агглютинации эритроцитарных тромбов; набухание стенок сосудов, эндотелия, а также гидратации стромы; дистрофические изменения в клетках паренхимы печени, нефротелия проксимальных канальцев и в кардиомиоцитах.

Конфликт интересов: конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest: the author declares no apparent or potential conflicts of interest.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding: the study had no sponsorship.

Об авторе • Author

ПОРСУКОВ Эльбрус Абдуллаевич — к.м.н., доцент кафедры судебной медицины ФГБОУ ВО «ДГМУ» Минздрава России [Elbrus A. Porsukov, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Forensic Medicine, Dagestan State Medical University] • porsukov@inbox.ru • {ORCID: 0000-0002-3034-3931}

► **Вклад авторов.** 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.

► **Contributions.** 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.

◇ ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Богомолова И. Н. *Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики на современном этапе*. 2006. С. 152–154. [Bogomolova I. N. *Aktual'nye voprosy sudebnoj mediciny i ekspertnoj praktiki na sovremennom etape* [Actual issues of forensic medicine and expert practice at the present stage]. 2006. P. 152–154. (In Russ.)]
2. Дедюева Е. Ю. и др. Смертельные отравления лекарственными средствами в Москве в 1988 г. *Судебно-медицинская экспертиза*. 1990;4:22–24. [Dodueva E. Yu., et al. Fatal drug poisoning in Moscow in 1988. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 1990;4:22–24. (In Russ.)]
3. Дынкина И. З., Степанова Е. И. Смертельные отравления димедролом. В кн.: *Вопросы судебной медицины*. Л., 1977. С. 108–111. [Dynkina I. Z., Stepanova E. I. Smertel'nye otravleniya dimedrolom [Fatal poisoning with diphenhydramine]. In: *Voprosy sudebnoj mediciny* [Questions of forensic science]. Leningrad, 1977. P. 108–111. (In Russ.)]
4. Кулигин А. В. *Реанимация и интенсивная терапия больных в остром периоде комы*: Дис. ... д-ра мед. наук. Саратов, 2008. [Kuligin A. V. *Reanimatsiya i intensivnaya terapiya bol'nyh v ostrom periode komy* [Resuscitation and intensive care of patients in the acute period of coma]: Diss. Dr. Sci. Med. Saratov, 2008. (In Russ.)]
5. Лужников Е. А. и др. *Неотложная терапия острых отравлений и эндотоксикозов*. М.: Медицина, 2001. [Luzhnikov E. A. et al. *Neotlozhnaya terapiya ostryh otravlenij i endotoksikozov* [Emergency treatment of acute poisoning and endotoxemia]. Moscow: Meditsina, 2001. (In Russ.)]
6. Остапенко Ю. Н., Элькис И. С. Отравления алкоголем и суррогатами: диагностика и неотложная медицинская помощь на догоспитальном этапе. *Терапевтический архив*. 2010;1:18–24. [Ostapenko Yu. N., Elkis I. S. Alcohol and surrogate poisoning: diagnostics and emergency medical care at the prehospital stage. *Terapevticheskij arhiv*. 2010;1:18–24. (In Russ.)]
7. Федотова И. Н., Васина Т. А. и др. Нейротоксичность при острых отравлениях. *Журнал «Земский врач»*. 2013;(1):32–34. [Fedotova I. N., Vasina T. A., et al. Neurotoxicity in acute poisoning. *Zhurnal "Zemskij vrach"*. 2013;(1):32–34. (In Russ.)]
8. Gruhzit O. M., et al. A Toxicologic Study of Two Histamine Antagonists of the Benzhydryl Alkamine Ether Group. *Pharm Exper Ther*. 1947;89(3):227–233.
9. Haley T. Y. The Antigistaminic Drugs. Review of the Literature. *J Amer Pharm Assoc*. 1948;37(10):383–408.