

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНОВ ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ КЛОЗАПИНОМ

Д.В. Скалозуб, студент

Д.С. Минасян, студент

А.Г. Антонюк, студент

С.А. Лашевич, студент

М.А. Резникова, студент

Кубанский государственный медицинский университет, Министерства  
Здравоохранения РФ

(Россия, г. Краснодар)

DOI:10.24412/2500-1000-2023-12-4-14-18

**Аннотация.** В последние годы наблюдается рост острых отравлений клозапином – препаратом, относящимся к группе атипичных нейролептиков. Лекарственный препарат используется во всем мире для лечения шизофрении, маниакального синдрома и других расстройств, но также его применяют злоумышленники в преступных целях. Отравления клозапином характеризуются высокой летальностью, подобные случаи подлежат судебно-медицинскому исследованию, но морфологические изменения при отравлениях клозапином достаточно неспецифичны, что усложняет диагностику. Поэтому важно комплексное изучение изменений органов нескольких систем для диагностики соответствующих отравлений, а также для установления их давности.

**Ключевые слова:** клозапин, отравление, морфологические изменения, сердечно-сосудистая система, центральная нервная система.

Клозапин, также известный как азалептин, относится к атипичным нейролептикам и назначается в качестве антипсихотического препарата для лечения заболеваний, таких как шизофрения и маниакальный синдром. Из-за связанных с ним рисков и серьезных побочных эффектов он применяется выборочно, когда пациенты проявляют резистентность к альтернативным препаратам [1].

В области медицинского применения ежегодно примерно миллион пациентов проходят курс лечения клозапином в более чем 60 странах. Этот препарат имеет узкий терапевтический диапазон, с установленной максимальной суточной дозой в 0,9 г и смертельной дозой для взрослых в 2,0 г, что существенно увеличивает риск отравления клозапином [2, 3, 4].

Помимо медицинского использования, клозапин часто связывают с незаконной торговлей психоактивными веществами. Преступные элементы также повторно используют его для преднамеренного отравления в различных случаях [5-8]. Заметно, что наблюдается резкий рост случаев

умышленного использования клозапина для отравления людей, с заявленными показателями смертности от 12-18% по данным статистики и 10% согласно зарубежным источникам [2].

**Влияние на сердечно-сосудистую систему.** Результаты экспериментального исследования на крысах выявили следующие данные: при анализе гистоморфологических изменений в сердцах крыс, получивших дозу 150 мг/кг и выведенных из эксперимента через 3 часа декапитацией, были выявлены характерные признаки, включая эозинофилию кардиомиоцитов, венозное полнокровие, мелкие перикарпильные кровотечения, периваскулярный отек и отсутствие ядер в некоторых кардиомиоцитах. Появление венозного полнокровия и эозинофилии кардиомиоцитов было признано достоверным по критерию Фишера. У крыс, получивших такую же дозу и выведенных из эксперимента через 24 часа тем же способом, также были обнаружены значимые изменения, включая эозинофилию кардиомиоцитов, фрагментацию мышечных волокон и полнокровие

в венах и венулах, все все три признака достоверны по критерию Фишера [9].

Гиперэозинофилия наблюдается у примерно двух третей пациентов, принимающих клозапин, и связана с накоплением и последующей дегрануляцией эозинофилов, что приводит к повреждению мембран, ферментов и митохондрий кардиомиоцитов [9, 10].

В рамках другого исследования, включающего три группы подопытных крыс (контрольная группа, группа, получившая дозу клозапина 150 мг/кг, и группа, получившая клозапин в той же дозе, но в растворе 40% этилового спирта), исследователи оценивали как функциональные, так и морфологические изменения в сердечно-сосудистой системе. Согласно полученным данным, через четыре часа после введения растворов у крыс, получавших клозапин, наблюдались более низкие значения артериального давления, частоты сердечных сокращений и кровотока в коже по сравнению с контрольной группой. В морфологическом анализе срезов сердца крыс в группе «клозапин» выявлены неравномерное кровенаполнение, интерстициальный отёк, замедление кровотока (сладж-феномен), неравномерное окрашивание миокарда с гиперэозинофильными участками, фрагментация и волнообразная деформация мышечных волокон. Авторы данного исследования утверждают, что воздействие клозапина на кровообращение в первую очередь связано с его вредным воздействием на миокард, что приводит к снижению сердечного выброса [11].

**Влияние на печень.** Печень выделяется как один из основных органов, подвергающихся воздействию клозапина. Основными метаболитами клозапина являются диметилклозапин (норклозапин) и клозапин-N-оксид [3, 4, 12].

В ходе исследования на лабораторных крысах, разделенных на три группы (контрольная группа, группа, получившая клозапин в дозе 150 мг/кг, и группа, получившая клозапин в той же дозе в сочетании с этанолом в дозе 5 мл/кг), исследователи выявили определенные морфологические изменения в печени через три часа после введения клозапина. К ним относились

расширение вен печени, гипохромные ядра гепатоцитов и глыбчатая цитоплазма. Были выявлены отдельные небольшие очаги некроза, характеризующиеся нечеткими контурами гепатоцитов и неокрашенными ядрами. Авторы предполагают, что патологические изменения в печени, вероятно, связаны с выраженным увеличением свертываемости крови, вызванным самим клозапином. Ущерб и гибель гепатоцитов представляют собой следствие развивающейся гипоксии, оксидативного стресса и прямого токсического воздействия клозапина и его метаболитов [12, 13].

**Влияние на центральную нервную систему.**

При гистологическом исследовании коры теменных долей мозга 26 человек, умерших от острой отравы клозапином в сочетании с этанолом в течение первого дня, были выявлены признаки отека мозга и нарушений гемодинамики. Нарушения кровообращения характеризовались выраженной венозной гиперемией, агрегацией эритроцитов, образованием стаза и сладжей. Ткань мозга была отечной, что привело к расширению периваскулярных пространств из-за накопления жидкости. Вокруг большинства глиальных клеток и нейроцитов были выявлены зоны перипеллюлярного отека. Повреждение нейронов проявлялось острым отеком, гидропическими изменениями, ишемическими изменениями и кариоцитоллизом [14].

В другом исследовании, направленном на изучение повреждений клеток Пуркинье в мозжечке, эксперимент проводился на крысах, получавших дозу клозапина 150 мг/кг. У животных, выведенных из опыта через 3 часа, отмечалось увеличение числа измененных клеток Пуркинье, включая как обратимые явления (острый отек клеток, первичное раздражение), так и необратимые изменения (кариоцитоллиз, «тенивидные клетки»). У животных, выведенных из опыта через 24 часа, наблюдалось увеличение числа клеток с признаками необратимых повреждений [15].

**Влияние на почки.** В эксперименте изучены крысы, которым вводили клозапин в дозе 150 мг/кг. Через три часа после отравления заметили небольшое расшире-

ние просвета капсул. У некоторых клеток эпителия извитых канальцев ядра не окрашивались. В цитоплазме обнаружили мелкие вакуоли. Отек эпителиальных клеток. Также заметили незначительные кровоизлияния. Канальцы мозгового слоя умеренно расширены. Ядра эпителиальных клеток в канальцах мозгового слоя имели преимущественно круглую форму и нормохромную окраску. Через 24 часа после отравления в извитых трубочках некоторые клетки лишены ядер, в просвете канальцев обнаружены белки. В зоне перехода между корковым и мозговым слоями сосуды были умеренно гиперемизированы. Пространство внутри некоторых канальцев было умеренно расширено [1].

**Влияние на легкие.** Воздействие на легкие. В исследовании на крысах, получивших дозу клозапина 150 мг/кг, через 24 часа после отравления было выявлено явное нарушение кровообращения в легких, характеризующееся выраженной переполненностью капилляров в межальвеолярных перегородках и венозной переполненностью. Развился интерстициальный отек, и также были зафиксированы альвеолярные кровоизлияния. Обнаружены ателектазы и дистелектазы [16].

В другом исследовании крысам вводили клозапин в дозе 250 мг/кг. Через три часа после введения отмечалось полнокровие в системе легочной артерии, с расширением артерий, образованием агрегатов эритро-

цитов. Установлена гиперемия капилляров в межальвеолярных перегородках. Некоторые межальвеолярные перегородки были отечными с повышенным содержанием клеток. Вены умеренно полнокровны. Обнаружены дистелектазы, преимущественно расположенные субплеврально. Через сутки после введения клозапина расстройства кровообращения усилились, с развитием периваскулярного отека и появлением отежной жидкости в альвеолах, расположенных в толще легочной паренхимы [2].

**Заключение.** Морфологические изменения, выявленные при отравлении клозапином в различных органах, не обладают специфичностью и в основном связаны с нарушениями кровообращения и дистрофическими изменениями в паренхиматозных органах. Поэтому для установления комплексного диагноза необходимо учитывать гистологические, биохимические, посмертные и клинко-анамнестические данные.

Выявленные изменения в почках, печени, легких, центральной нервной системе и сердечно-сосудистой системе у людей и животных, отравившихся клозапином, в сочетании с данными судебно-химического анализа, могут использоваться для диагностики соответствующих отравлений и определения их временных рамок.

#### Библиографический список

1. Романова, О.Л. Динамика гистоморфологических изменений почек при острых отравлениях клозапином в эксперименте / О.Л. Романова // Судебно-медицинская наука и практика: Материалы научно-практической конференции молодых ученых и специалистов, Москва, 14 декабря 2015 года / ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Том Выпуск 10. – Москва: ЮрИнфоЗдрав, 2015. – С. 103-107. – EDN YJCRPR.

2. Характеристика патологических изменений в легких через 3 часа после комбинированного отравления клозапином и этанолом / О.Л. Романова, Д.В. Сундуков, А.М. Голубев, М.Л. Благоднаров // Инновации и наука: проблемы и перспективы: Сборник статей Международной научно-практической конференции, Москва, 21 июля 2017 года. – Москва: ООО "ИМПУЛЬС", 2017. – С. 277-287. – EDN ZBWCLX.

3. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. 21-е изд. – М.: Астрафарм-сервис, 2014.

4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х частях. 16-е изд. – М.: Новая волна, 2014.

5. Травы помалу: как преступники используют психотропные препараты // Газета «Известия». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://iz.ru/893149/ivan-petrov/travi-pomalu-kak-prestupniki-ispolzuiut-psikhotropnye-preparaty>. (Дата обращения: 21.11.2023 г.)
6. Арестован вор, травивший своих жертв нейролептиками в электричках // Городской портал «Zelenograd24.ru». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://zelenograd24.ru/pressroom/criminal/detail/305095/>. (Дата обращения: 21.11.2023 г.)
7. Убийца из Твери отравил нейролептиками свою жертву в электричке // «ТИА Новости». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://tvernews.ru/news/243405/>. (Дата обращения: 21.11.2023 г.)
8. Арестован еще один орудовавший в Москве отравитель. // Телеканал «360». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://360tv.ru/news/crime/arestovan-esche-odin-orudovavshij-v-moskve-otravitel/>. (Дата обращения: 21.11.2023 г.)
9. Романова, О.Л. Динамика гистологических изменений в сердце при острых комбинированных отравлениях клозапином и этиловым спиртом / О.Л. Романова, Д.В. Сундуков, А.М. Голубев // Актуальные вопросы судебной медицины и медицинского права: Материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 55-летию Медицинского института РУДН, Москва, 11 марта 2016 года / под ред. Д.В. Сундукова, Е.Х. Баринаова. – Москва: Российский университет дружбы народов (РУДН), 2016. – С. 129-131. – EDN XEXUZJ.
10. Clozapine-associated myocarditis: a review of 116 cases of suspected myocarditis associated with the use of clozapine in Australia during 1993–2003 / S.J. Haas, R. Hill, H. Krum, D. Liew, A. Tonkin, L. Demos, K. Stephan, J. McNeil // Drug safety: an international journal of medical toxicology and drug experience. – 2007. – Vol. 30. – № 1. – P. 47-57.
11. Морфологические и функциональные изменения сердечно-сосудистой системы при остром отравлении клозапином (экспериментальное исследование) / А.С. Бабкина, И.А. Рыжков, В.В. Антонова [и др.] // Общая реаниматология. – 2019. – Т. 15, № 4. – С. 67-75. – DOI 10.15360/1813-9779-2019-4-67-75. – EDN XDSJMH.
12. Гистоморфологические изменения в печени при отравлении клозапином и его комбинацией с этанолом / О.Л. Романова, Д.В. Сундуков, А.М. Голубев, В.В. Гошкоев // Судебная медицина. – 2019. – Т. 5, № S1. – С. 83-84. – EDN GYXBKN.
13. Романова, О.Л. Морфологические изменения в печени при острых отравлениях клозапином в эксперименте / О.Л. Романова, Д.В. Сундуков, А.М. Голубев // Актуальные вопросы судебной медицины и медицинского права: Материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 55-летию Медицинского института РУДН, Москва, 11 марта 2016 года / под ред. Д.В. Сундукова, Е.Х. Баринаова. – Москва: Российский университет дружбы народов (РУДН), 2016. – С. 132-134. – EDN XEXUZT.
14. Баширова А.Р., Сундуков Д.В., Бабкина А.С., Голубев М.А., Телипов И.Н. Морфометрические изменения клеток коры головного мозга при острых отравлениях клозапином в сочетании с этиловым спиртом // Общая реаниматология. – 2020. – №6.
15. Клетки Пуркинье мозжечка при отравлении клозапином в сочетании с алкоголем (экспериментальное исследование) / А.М. Голубев, Д.В. Сундуков, А.А. Чурилов [и др.] // Судебная медицина. – 2019. – Т. 5, № 4. – С. 9-14. – DOI 10.19048/2411-8729-2019-5-4-9-14. – EDN OAXEER.
16. Романова О.Л., Сундуков Д.В., Голубев А.М., Благоднаров М.Л. Морфологические изменения в зависимости от содержания клозапина и его метаболитов в легких и сыворотке крови (экспериментальное исследование) // Общая реаниматология. – 2018. – №4.

**MORPHOLOGICAL TISSUE CHANGES IN VARIOUS ORGANS DURING ACUTE CLOZAPINE POISONING****D.V. Skalozub, Student****D.S. Minasyan, Student****A.G. Antonyuk, Student****S.A. Lashevich, Student****M.A. Reznikova, Student****Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
(Russia, Krasnodar)**

**Abstract.** *In recent years, there has been an increase in acute poisonings involving clozapine, a drug belonging to the group of atypical antipsychotics. While this medication is widely used worldwide for treating schizophrenia, manic syndrome, and other disorders, it is also employed for criminal purposes. Clozapine poisonings are characterized by high lethality, and such cases require forensic investigation. However, the morphological changes in clozapine poisonings are relatively nonspecific, complicating diagnosis. Therefore, it is crucial to comprehensively study organ changes in multiple systems to diagnose corresponding poisonings and establish their timing.*

**Keywords:** *clozapine, poisoning, morphological changes, cardiovascular system, central nervous system.*