

### **НЕЙРОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭТАНОЛА И ДРУГИХ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ КАК ОБЩЕПАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОСНОВАНИЕ ТОКСИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ**

*А.З. Павлова*\*/\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0112-8439>  
*Р.А. Калёкин*\*/\*\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4989-3511>  
*П.Г. Джувалыков*\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1709-2418>  
*А.А. Волкова*\*/\*\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9882-2330>  
*А.Л. Павлов*\*\*\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6761-2026>

\*Российский центр судебно-медицинской экспертизы  
(Москва)

\*\*Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского  
(Москва)

\*\*\*Российский университет дружбы народов  
(Москва)

\*\*\*\*Центр реабилитации инвалидов «Царицыно»  
(Москва)

**Цель** исследования – установить патоморфологические изменения в структурах головного мозга человека при хронической алкогольной и сочетанной (вызванной употреблением алкоголя с его суррогатами, наркотиками и лекарственными веществами) интоксикации, возможности их дифференциальной диагностики. **Материалы и методы.** Подробно изучены сенсомоторная зона коры головного мозга, продолговатый мозг, мозжечок, таламус, черная субстанция, перипеллюлярный и периваскулярный отеки у лиц, умерших от хронической алкогольной или сочетанной интоксикации, по данным 140 заключений судебно-медицинских экспертов и историй болезни с результатами гистологических и патоморфологических исследований. В коре, продолговатом мозге, мозжечке выборочно изучены и подсчитаны тяжелые патологические формы нейронов (безъядерные, «темные» клетки, «клетки-тени»). Исследованы показатели гомеостаза в микроциркуляторном русле. В качестве контроля были взяты данные людей, причиной смерти которых стали различные травмы, обусловившие шок или кровопотерю. Окраску препаратов проводили гематоксилином и эозином, по Нисслию и по Шпильмейеру. **Результаты.** Исследование показало, что при сочетанных интоксикациях в патологический процесс вовлекаются легкие. Число пораженных нейронов в стволе, коре мозга и мозжечке при сочетанной интоксикации статистически значимо превышало таковое в контрольных образцах.

---

**Ответственный за переписку:** Павлова Альбина Захаровна, *адрес:* 125284, Москва, ул. Поликарпова, д. 12/13; *e-mail:* himija@rc-sme.ru

**Для цитирования:** Павлова А.З., Калёкин Р.А., Джувалыков П.Г., Волкова А.А., Павлов А.Л. Нейротоксическое действие этанола и других психоактивных веществ как общепатологическое основание токсической энцефалопатии // Журн. мед.-биол. исследований. 2023. Т. 11, № 2. С. 207–216. DOI: 10.37482/2687-1491-Z141

При хронической алкогольной интоксикации также наблюдалась данная патология, однако разница с контрольными образцами не была значимой. При хронической алкогольной интоксикации превалирует сердечный тип танатогенеза в виде алкогольной кардиомиопатии, при сочетанной – чаще встречаются легочно-мозговая и мозговая формы танатогенеза. Изменения в головном мозге при сочетанных интоксикациях являются в основном следствием нарушения гемодинамики микроциркуляторного русла в альвеолах, а также непосредственного нейротоксического действия этанола на головной мозг, и танатогенез при этом легочно-мозговой.

**Ключевые слова:** алкоголь, психоактивные вещества, нейроны головного мозга, микроциркуляторное русло, токсическая энцефалопатия, хроническая алкогольная интоксикация, сочетанная (комбинированная) интоксикация, танатогенез.

Общеизвестно, что наркомания и алкоголизм – ведущие медико-социальные проблемы современного здравоохранения. Наиболее часто из всех психоактивных веществ отравления вызываются алкоголем и его суррогатами. От 30 до 70 % поступлений в лечебно-профилактические учреждения связаны с употреблением алкоголя пациентами в разные периоды жизни. Так, панкреатит у лиц старше 40 лет в 50 % случаев связан с употреблением алкоголя [1, 2]. Наиболее частая причина госпитализации у лиц, хронически употребляющих алкоголь, – поражение сердечно-сосудистой и нервной систем.

Вопросы острой интоксикации алкоголем хорошо изучены и освещены. Недостаточно работ, исследующих морфологию и аспекты диагностики сочетанных (комбинированных) отравлений. При далеко зашедших формах алкоголизма субъекты почти всегда переходят к приему различных веществ, обладающих мембранотропным эффектом: наркотикам, лекарственным средствам, суррогатам алкоголя и др. Пьют «всё подряд», чаще аптечные препараты, поэтому трудно установить конкретное вещество, приведшее к летальному исходу. Неуклонный рост синтезированных химических соединений дополняет перечень отравляющих веществ, которые потенциально опасны для жизни человека. Кроме того, следует учитывать и устойчивые алкогольные традиции, которые усиливаются социально-культурными, климатическими условиями, наследственностью.

Если в 1985–1987 годах наметилась тенденция к снижению показателей смертности от алкоголя, совпавшая с антиалкогольной кампанией, то к 1992–1996 годам показатели снова возросли и остаются сегодня стабильно высокими, что можно связать с социально-экономическим кризисом и увеличением числа фальсифицированных спиртных напитков [3].

Судебно-медицинская и патологоанатомическая диагностика острых отравлений алкоголем и его суррогатами, наркотическими и лекарственными веществами базируется на результатах судебно-химического исследования тканей и биологических сред трупа. Однако до настоящего времени недостаточно четко разработаны критерии дифференциальной диагностики этих состояний. В научно-практической литературе хорошо описана гистохимическая картина острых отравлений этанолом [4–6] и освещены методы обнаружения психотропных веществ в органах и тканях судебными химиками [7, 8].

При сочетанных отравлениях возникает проблема установления специфических маркеров, доказывающих причину смерти. Это возможно посредством обнаружения самого токсиканта и пораженных им мишеней. Учитывая, что мишенью воздействия чаще и прежде всего является головной мозг, маркеры целесообразно искать в его структурах [9–11]. Для судебно-медицинского эксперта, кроме установления летальной дозы токсиканта, бывает необходимо выявить тип танатогене-

за. Под танатогенезом обычно понимают прекращение функции одного из трех жизненно важных органов – сердца, легких, головного мозга [6]. При таком подходе из поля зрения выпадают патологические процессы, приведшие к поражению этих органов, что важно для решения задач судебной медицины (например, установить способность совершать активные действия потерпевшим, причинную связь повреждения со смертью). То есть требуется восстановить всю цепочку событий от получения повреждения до прекращения функции жизненно важного органа. С этих позиций целесообразно танатогенез определять как последовательность повреждений органов, приводящих к летальному исходу, указав ведущую и сопутствующую патологии [5, 12]. Если имеется поражение нескольких органов и невозможно установить ведущую патологию, танатогенез – полиорганный. Наиболее частыми морфологическими проявлениями танатогенеза, несовместимыми с жизнью, можно назвать воспалительные процессы в легких с блокированием воздушного пространства экссудатом, тромбоз сосудов мозга, диффузную фрагментацию и другие некротические процессы миокарда, прекращение функции обоих надпочечников.

Надо отметить, что постановка диагноза «хроническая алкогольная интоксикация» является приоритетом наркологов и психиатров. Клиницисты, судебные медики чаще диагностируют такое состояние как вторичную кардиомиопатию или энцефалопатию.

Цель данного исследования – выявление отличий клинических и патоморфологических изменений в головном мозге при хронической алкогольной и комбинированной (вызванной употреблением алкоголя с веществами, оказывающими мембранотропный эффект (наркотики, лекарственные средства, суррогаты алкоголя)) интоксикациях.

Задачи:

– установить клинические и неврологические проявления хронической алкогольной и сочетанной интоксикации;

– найти признаки, позволяющие дифференцировать хроническую алкогольную интоксикацию от сочетанной интоксикации.

**Материалы и методы.** Объектами изучения явились: кора головного мозга (сенсомоторная зона), продолговатый мозг на уровне голубоватого участка, выше оливы с гигантоклеточным ядром ретикулярной формации, мозжечок, таламус, гипофиз, черная субстанция, а также изменения в микроциркуляторном русле. Подробно изучено 140 клинических случаев (24 женщины, 116 мужчин) смерти от хронической алкогольной или сочетанной интоксикации с данными гистологических и патоморфологических исследований головного мозга, из них 66 случаев – по заключениям судебно-медицинских экспертов, 74 – по историям болезни. Срок алкогольной зависимости пациентов составлял от 20 до 40 лет. В коре головного мозга, продолговатом мозге и мозжечке подсчитаны нейроны с тяжелыми, не подлежащими восстановлению изменениями структуры («темные», сморщенные, безъядерные клетки, «клетки-тени»). В качестве контроля были взяты 24 трупа лиц, причиной смерти которых стали различные травмы, обусловившие шок или кровопотерю. Окраска препаратов проводилась гематоксилином и эозином, по Нисслю и Шпильмейеру.

Полученные данные подвергались статистической обработке в программе Statistica 10 при помощи критерия Стьюдента для независимых переменных. Исследовалась нормальность распределения с использованием эксцесса, асимметрии и их ошибок. Критическим уровнем значимости считался  $p \leq 0,05$ .

**Результаты.** Анализ представленного материала показал, что при хронической алкогольной и комбинированной интоксикации поражаются все органы в той или иной степени. На мозг токсические вещества действуют в двух направлениях – нарушение микроциркуляции и импульсной передачи нейронов.

Хроническая алкогольная интоксикация вызывает комплекс тяжелых изменений в органах, главным образом в печени и миокарде –

алкогольную кардиомиопатию. Сердце при хроническом алкоголизме дряблое со значительным количеством жировой клетчатки, гипертрофированное, наблюдается прогрессирующая атрофия мышечных волокон в виде исчезновения поперечной исчерченности. В микроциркуляторном русле отмечаются кровоизлияния, чередование дистонии и спазма интрамуральных артерий, периваскулярный фиброз. Данное состояние может сопровождаться длительной декомпенсацией или же может вызвать внезапную смерть из-за нарушения сердечного ритма либо фибрилляции желудочков. Гипоксия миокарда выражена не резко, т. к. изменения в результате кислородной недостаточности накапливаются в легких и других органах, наиболее часто поражая головной мозг. Таким образом, для хронической алкогольной интоксикации характерен сердечный тип танатогенеза. В нашем исследовании частота встречаемости сердечного типа составляет 46 % случаев.

Сочетанная интоксикация поражает главным образом головной мозг и легкие. В структуре головного мозга при сочетанных отравлениях, независимо от вида токсиканта, наблюдаются выраженные (в различной степени) изменения структуры нейронов и микроциркуляторного русла, сопровождающиеся отеком головного мозга. Клинически эти явления чаще определяются как энцефалопатия с описанием общей очаговой мозговой неврологической симптоматики.

В сенсомоторной зоне коры головного мозга при сочетанной интоксикации наблюдаются увеличение размеров нейронов, изменение их конфигурации (появление безъядерных, «темных» клеток, «клеток-теней»), эктопия ядра, снижение количества околядрешкового тигроида. Аксоны нервных клеток гипертрофированные, спиралеобразно извитые – так называемые альцгеймеровские клетки. Отмечаются поля выпадения пирамидных клеток на фоне смешанного заместительного глиоза. Наблюдается липофусциноз в цитоплазме, которая приобретает бледно-голубоватый цвет. Эти изменения нейронов приводят к расплавлению

миелиновых оболочек, тем самым нарушается проводимость нервных импульсов. При тяжелых формах патологии отмечается сплошной смешанный глиоз на фоне поражения нейронов. Дистрофические изменения нейронов могут быть подтверждены реакцией на нейронспецифическую енолазу (NSE). Такая интоксикация заканчивается делирием с выраженной неврологической симптоматикой.

В связи с нарастанием отека головного мозга при сочетанной интоксикации наблюдаются изменения в сосудистом русле в виде расстройств микроциркуляции – периваскулярных и перичеллюлярных отеков, что выражается набуханием стенок, фиброзом и гиалинозом капилляров и венул, дистонией, расширением периваскулярных пространств, множественными рассеянными и диапедезными кровоизлияниями. Такие изменения приводят к быстро нарастающей гипоксии. В венах и капиллярах образуются скопления лейкоцитов с примесью фибрина, которые предшествуют образованию гиалиновых мембран и диссеминированному внутрисосудистому свертыванию (ДВС-синдрому).

При интоксикации алкоголем значительные изменения происходят в продолговатом мозге, где находятся центры, регулирующие дыхательную и сердечную деятельность. Эти изменения ярко выражены макроскопическими кровоизлияниями в вещество ствола. В подкорковых образованиях отмечаются типичные тяжелые ишемические изменения нейронов, сателлитоз, перичеллюлярный отек. В белом и сером веществе мозга астроциты подвержены дистрофическим изменениям. Они утолщены, спиралеобразно извиты; происходит их дегенерация и превращение в амебоподобную глию. Окраска по Шпильмейеру выявляет миелиновые шары.

При сочетанной интоксикации в мозжечке, кроме типичных нарушений морфологии нейронов, в зернистом слое и клетках Пуркинью наблюдаются поля выпадения, очаги набухания, кариолизиса. При делирии можно видеть хроматолиз, набухание нейроцитов, гибель

клеток Пуркинье. Выявляются очаги кровоизлияния, дистония, парез сосудов микроциркуляторного русла из-за эритроцитарных и фибриновых тромбов.

Перицеллюлярный отек нейронов при обеих формах интоксикации оказался ниже, чем в контроле, что можно объяснить супратенториальным вклиниванием мозжечка, снижающим явления отека в начале терминальной фазы (см. таблицу).

кроме деструкции нейронов наблюдаются трещины и очаги некроза, похожие на инфильтраты, очаги запустения различной величины, очаги демиелинизации и диффузного кортикального глиоза, что подтверждается иммуногистохимической реакцией на глиофибрилярный кислый белок (GFAP) и на S-100.

Судебные медики патологию головного мозга при разных степенях тяжести алкогольной интоксикации часто обозначают «алко-

### ПОВРЕЖДЕНИЕ НЕЙРОНОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ И СОЧЕТАННОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

#### NEURONAL DAMAGE IN THE BRAIN IN CHRONIC AND COMBINED ALCOHOL INTOXICATION

Группы сравнения	Число поврежденных нейронов в отделе головного мозга					
	Ствол ( <i>n</i> = 100)		Кора ( <i>n</i> = 100)		Мозжечок ( <i>n</i> = 80)	
	<i>M</i>	$\sigma$	<i>M</i>	$\sigma$	<i>M</i>	$\sigma$
ХАИ:						
опыт	19,70	9,95	21,50	10,86	19,87	9,47
контроль	21,08	8,71	21,58	9,54	20,06	8,51
САИ:						
опыт	78,61*	9,30	82,00*	4,56	79,44*	5,89
контроль	21,82*	8,71	21,58*	9,54	21,05*	8,58

*Примечание:* ХАИ – хроническая алкогольная интоксикация; САИ – сочетанная алкогольная интоксикация; *n* – количество измерений; *M* – среднее значение;  $\sigma$  – стандартное отклонение; \* – установлены статистически значимые различия между опытом и контролем ( $p = 0,000001$  по критерию Стьюдента).

Значительное влияние алкоголь с его сурогатами оказывают на промежуточный и средний мозг. Нами была исследована черная субстанция в среднем мозге, которая в норме заполнена черным пигментом – нейромеланином (черная субстанция появляется к 2-3 годам жизни, нейромеланин определяется в пигментированных ядрах ствола, мозжечка). При обеих интоксикациях нейроны депигментированные, наблюдаются реактивная пигментация сателлитной глии, петехиальные кровоизлияния, глиоз, набухание клеток.

В таламусе, на уровне варолиева моста, где проходит спиноталамический путь, находятся центры, нарушение которых вызывает двигательные и псевдобульбарные расстройства в виде безудержной рвоты, плача и смеха. При интоксикации, особенно комбинированной,

гольная энцефалопатия» и определяют ее как фоновую. Основной диагноз устанавливают по более выраженной и наглядной морфологической патологии. Например, при поражении сердца чаще всего указывают алкогольную кардиомиопатию, не всегда выделяют патологию головного мозга. Танатогенез при этом сердечный. Хотя известно, что тромбоз в сосудах микроциркуляторного русла (ДВС-синдром) в сочетании с уже давно имеющейся патологией сердца может привести к деструктивному отеку головного мозга. Танатогенез при этом легочно-мозговой.

Мозговой тип танатогенеза зафиксирован в 2 раза чаще при сочетанной интоксикации, чем при хронической алкогольной. Клиницисты определяют мозговой тип танатогенеза чаще, чем судебно-медицинские эксперты:

первыми он отмечен в 37,5 % случаев при сочетанной и в 19 % – при хронической алкогольной интоксикации, тогда как вторыми – в 5,5 и 4,1 % случаев соответственно.

Вне зависимости от формы интоксикации, в структуре мозга не выявлено тотального поражения нейронов, наблюдаются участки восстановления в виде нейронов с двумя ядрами. Ранее проведенными исследованиями установлено, что у человека в гиппокампе, его краевой извилине, олигодендроциты восстанавливают один слой разрушенных миелиновых оболочек за 44 ч [13, 14]. Также известно, что, например, опиаты и никотин ингибируют нейроны в гиппокампе, а эстрогены – восстанавливают их [15–19].

**Обсуждение.** В головном мозге при всех формах хронической алкогольной и сочетанной интоксикации наблюдается расширение большой цистерны и четвертого желудочка, фиброз мягких мозговых оболочек, углубление борозд и щелей, а также мозжечка.

Неврологическая симптоматика как при хронической алкогольной, так и при сочетанной интоксикации развивается на фоне отека головного мозга. Тяжелые изменения нейронов, возникающие при этом, – результат не только прямого токсического действия этанола, но и микроциркуляторного нарушения. При тяжелых формах сочетанной интоксикации обнаруживаются изменения и в легких; морфологически это сопровождается отеком, клинически – отеком и острой дыхательной недостаточностью. Такое состояние вызывает не только непосредственная интоксикация, но и поражение поверхности альвеол парами выдыхаемого воздуха, содержащего токсикант. В альвеолах накапливается жидкость с большим содержанием протеинов, нарушается обмен сурфактанта в печени, ухудшается диффузия газов, что утяжеляет уже имеющуюся дыхательную недостаточность. В процесс вовлекаются центры дыхания в продолговатом мозге ввиду начинающегося отека мозга и последующего височно-тенториального вклинения. Уже на 3–4-й день болезни присоединя-

ется нозокомиальная инфекция и развивается тяжелая пневмония.

Итак, поражение нейронов и микроциркуляторного русла при сочетанной интоксикации происходит в результате прямого токсического воздействия, ДВС-синдрома, острого респираторного дистресс-синдрома, некардиогенного, негемодинамического отека легких. Чаще всего такой процесс заканчивается делирием с неврологической симптоматикой и острой дыхательной недостаточностью.

При нелегочном, системном поражении внутренних органов изменения эндотелия альвеоларно-капиллярной мембраны возникают снаружи альвеол. Поэтому легкие в этих случаях интактны. Такая симптоматика характерна для хронической алкогольной интоксикации. Поэтому легочная форма танатогенеза при данной интоксикации редко является причиной летального исхода, для нее характерны изменения мягких мозговых оболочек в виде прогрессирующего фиброза и умеренной диффузной лимфо-макрофагальной инфильтрации. Визуализация их возможна иммуногистохимическими реакциями на коллагены I и III типов.

Таким образом, сочетанная интоксикация более агрессивна, т. к. воздействует и на дыхательную систему. Изменения в легких с летальным исходом (легочный и легочно-мозговой типы танатогенеза) вследствие сочетанной интоксикации отмечены в 30 % случаев, тогда как при хронической алкогольной интоксикации – в 3,3 %. Интересно отметить, что клиницисты диагностируют мозговой тип танатогенеза чаще, чем судебно-медицинские эксперты: 20 случаев из 74 диагностировались клиницистами и 3 случая из 66 – судебно-медицинскими экспертами. В то же время следует отметить: если имеется серьезная патология какого-либо органа, например сердца, то за короткий период между интоксикацией и летальным исходом острый респираторный дистресс-синдром и ДВС-синдром могут не успеть развиваться. Тогда органная патология (сердца) опережает мозговую форму танатогенеза.

Проведенное исследование позволило заключить следующее:

1. Для хронической алкогольной и сочетанной интоксикаций характерно поражение нейронов и микроциркуляторного русла головного мозга. Однако выраженность этих патологических изменений различна. Так, при сочетанной интоксикации количество патологических форм нейронов статистически значимо выше, чем в контроле; при хронической алкогольной интоксикации это различие не значимо, хотя некоторое увеличение количества патологических форм и усиление отека наблюдаются.

2. Анализ причин смерти при хронической алкогольной и сочетанной интоксикациях может помочь клиницистам (особенно терапевтам и неврологам), патологоанатомам и судебно-медицинским экспертам в установлении формы интоксикации, постановке диагноза, оценке правильности лечения.

3. При хронической алкогольной и сочетанной интоксикациях с превалированием соматической и неврологической патологии следует учитывать возможную форму терминального состояния пациента, установить наиболее вероятный тип значимых осложнений и принять соответствующие меры по детоксикации и лечению, прервав негативное развитие болезни. При хронической алкогольной интоксикации преобладает сердечный тип танатогенеза в виде алкогольной кардиомиопатии, при сочетанной – легочно-мозговой и мозговой типы танатогенеза.

4. Изменения в головном мозге при сочетанных интоксикациях являются в основном следствием нарушения гемодинамики микроциркуляторного русла в альвеолах, а также непосредственного нейротоксического действия этанола на головной мозг, и танатогенез при этом легочно-мозговой.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Список литературы

1. Мартемьянова А.А., Кочоян А.Л., Калёкин Р.А., Орлова А.М., Волкова А.А. Судебно-медицинская оценка клинических проявлений при приеме этанола с газацией // J. Sib. Med. Sci. 2021. №4. С. 27–39. DOI: [10.31549/2542-1174-2021-4-27-39](https://doi.org/10.31549/2542-1174-2021-4-27-39)
2. Schuckit M.A. Alcohol-Use Disorders // Lancet. 2009. Vol. 373, № 9662. P. 492–501. DOI: [10.1016/S0140-6736\(09\)60009-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60009-X)
3. Ковалев А.В., Никитин А.М., Романенко Г.Х., Завалишина Л.Э. Патоморфологические изменения в почках при острой и хронической алкогольной интоксикации // Судеб.-мед. экспертиза. 2022. Т. 65, № 1. С. 52–56. DOI: [10.17116/sudmed20226501152](https://doi.org/10.17116/sudmed20226501152)
4. Богомолова И.Н., Богомолов Д.В., Пиголкин Ю.И., Букешев М.К., Мамедов В.К., Морозов Ю.Е. Судебно-медицинская диагностика отравлений этанолом и его суррогатами по морфологическим данным. М.: МИА, 2004. 438 с.
5. de la Monte S.M., Kril J.J. Human Alcohol-Related Neuropathology // Acta Neuropathol. 2014. Vol. 127, № 1. P. 71–90. DOI: [10.1007/s00401-013-1233-3](https://doi.org/10.1007/s00401-013-1233-3)
6. Agarwal A., Vancil T. Toxic Encephalopathy // J. Gen. Intern. Med. 2012. Vol. 27, № 7. P. 876–877. DOI: [10.1007/s11606-012-2012-x](https://doi.org/10.1007/s11606-012-2012-x)
7. Павлова А.З., Калёкин Р.А., Орлова А.М., Ларев З.В. Возможности лабораторной диагностики отравлений для судебно-медицинских и клинических целей // Трезвость как социальный фактор развития общества: сб. ст. Всерос. науч.-практ. конф., 11 сент. 2018 г. Чебоксары: Чуваш. гос. ун-т им. И.Н. Ульянова, 2018. С. 168–175.
8. Павлова А.З., Ларев З.В., Калёкин Р.А., Орлова А.М. Изучение комбинированного применения алкоголя, наркотических и сильнодействующих веществ с целью потенцирования клинических эффектов // Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы. Вып. 17 / под ред. А.И. Авдеева, И.В. Власюка, А.В. Нестерова. Хабаровск: Ред.- изд. центр ИПКСЗ, 2018. С. 235–237.

9. Morrison B., Chaudhry V. Medication, Toxic, and Vitamin-Related Neuropathies // *Continuum* (Minneapolis, Minn.). 2012. Vol. 18, № 1. P. 139–160. DOI: [10.1212/01.CON.0000411565.49332.84](https://doi.org/10.1212/01.CON.0000411565.49332.84)
10. Arora A., Neema M., Stankiewicz J., Guss Z.D., Guss J.G., Prockop L., Bakshi R. Neuroimaging of Toxic and Metabolic Disorders // *Semin. Neurol.* 2008. Vol. 28, № 4. P. 495–510. DOI: [10.1055/s-0028-1083684](https://doi.org/10.1055/s-0028-1083684)
11. Cauli O. Gender Differences in Neurotoxicity // *Toxicology*. 2013. Vol. 311, № 1-2. P. 1–2. DOI: [10.1016/j.tox.2013.06.004](https://doi.org/10.1016/j.tox.2013.06.004)
12. Ricard D., Soussain C., Psimaras D. Neurotoxicity of the CNS: Diagnosis, Treatment and Prevention // *Rev. Neurol. (Paris)*. 2011. Vol. 167, № 10. P. 737–745. DOI: [10.1016/j.neurol.2011.08.005](https://doi.org/10.1016/j.neurol.2011.08.005)
13. Rudin D., Liechti M.E., Luethi D. Molecular and Clinical Aspects of Potential Neurotoxicity Induced by New Psychoactive Stimulants and Psychedelics // *Exp. Neurol.* 2021. Vol. 343. Art. № 113778. DOI: [10.1016/j.expneurol.2021.113778](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113778)
14. Manton E., Moore D. Gender, Intoxication and the Developing Brain: Problematisations of Drinking Among Young Adults in Australian Alcohol Policy // *Int. J. Drug Policy*. 2016. Vol. 31. P. 153–162. DOI: [10.1016/j.drugpo.2015.10.009](https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2015.10.009)
15. Blum K., Gold M., Demetrovics Z., Archer T., Thanos P.K., Baron D., Badgaiyan R.D. Substance Use Disorder a Bio-Directional Subset of Reward Deficiency Syndrome // *Front. Biosci. (Landmark Ed.)*. 2017. Vol. 22, № 9. P. 1534–1548. DOI: [10.2741/4557](https://doi.org/10.2741/4557)
16. Pereira R.B., Andrade P.B., Valentão P. A Comprehensive View of the Neurotoxicity Mechanisms of Cocaine and Ethanol // *Neurotox. Res.* 2015. Vol. 28, № 3. P. 253–267. DOI: [10.1007/s12640-015-9536-x](https://doi.org/10.1007/s12640-015-9536-x)
17. Barry J.D., Wills B.K. Neurotoxic Emergencies // *Neurol. Clin.* 2011. Vol. 29, № 3. P. 539–563. DOI: [10.1016/j.ncl.2011.05.006](https://doi.org/10.1016/j.ncl.2011.05.006)
18. Biswas S., Pendharkar H.S., Murumkar V.S. MRI Spectrum of Toxic Encephalopathy – An Institutional Experience // *Neurol. India*. 2022. Vol. 70, № 4. P. 1525–1533. DOI: [10.4103/0028-3886.355127](https://doi.org/10.4103/0028-3886.355127)
19. Зориков О.В., Колударова Е.М., Тучик Е.С., Гринь А.А. Экспертные ошибки при формулировании судебно-медицинского диагноза и выводов в случаях диффузного аксонального повреждения мозга // *Судеб.-мед. экспертиза*. 2022. Т. 65, № 5. С. 21–25. DOI: [10.17116/sudmed20226505121](https://doi.org/10.17116/sudmed20226505121)

## References

1. Martemyanova A.A., Kochoyan A.L., Kalyokin R.A., Orlova A.M., Volkova A.A. Forensic Assessment of Clinical Manifestations When Taking Ethanol with Carbonation. *J. Sib. Med. Sci.*, 2021, no. 4, pp. 27–39 (in Russ.). DOI: [10.31549/2542-1174-2021-4-27-39](https://doi.org/10.31549/2542-1174-2021-4-27-39)
2. Schuckit M.A. Alcohol-Use Disorders. *Lancet*, 2009, vol. 373, no. 9662, pp. 492–501. DOI: [10.1016/S0140-6736\(09\)60009-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60009-X)
3. Kovalev A.V., Nikitin A.M., Romanenko G.Kh., Zavalishina L.E. Pathomorphological Alterations in the Kidneys in Acute and Chronic Alcohol Intoxication. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*, 2022, vol. 65, no. 1, pp. 52–56 (in Russ.). DOI: [10.17116/sudmed20226501152](https://doi.org/10.17116/sudmed20226501152)
4. Bogomolova I.N., Bogomolov D.V., Pigolkin Yu.I., Bukeshev M.K., Mamedov V.K., Morozov Yu.E. *Sudebno-meditsinskaya diagnostika otravleniy etanolom i ego surrogatami po morfologicheskim dannym* [Forensic Medical Diagnosis of Poisoning with Ethanol and Its Surrogates According to Morphological Data]. Moscow, 2004. 438 p.
5. de la Monte S.M., Kril J.J. Human Alcohol-Related Neuropathology. *Acta Neuropathol.*, 2014, vol. 127, no. 1, pp. 71–90. DOI: [10.1007/s00401-013-1233-3](https://doi.org/10.1007/s00401-013-1233-3)
6. Agarwal A., Vancil T. Toxic Encephalopathy. *J. Gen. Intern. Med.*, 2012, vol. 27, no. 7, pp. 876–877. DOI: [10.1007/s11606-012-2012-x](https://doi.org/10.1007/s11606-012-2012-x)
7. Pavlova A.Z., Kalekin R.A., Orlova A.M., Larev Z.V. Vozможности laboratornoy diagnostiki otravleniy dlya sudebno-meditsinskikh i klinicheskikh tseley [Possibilities of Laboratory Diagnosis of Poisoning for Forensic and Clinical Purposes]. *Trezvost' kak sotsial'nyy faktor razvitiya obshchestva* [Sobriety as a Social Factor in the Development of Society]. Cheboksary, 2018, pp. 168–175.

8. Pavlova A.Z., Larev Z.V., Kalekin R.A., Orlova A.M. Izuchenie kombinirovannogo primeneniya alkogolya, narkoticheskikh i sil'nodeystvuyushchikh veshchestv s tsel'yu potentsirovaniya klinicheskikh effektov [The Study of the Combined Use of Alcohol, Narcotic and Highly Potent Substances in Order to Potentiate Clinical Effects]. Avdeev A.I., Vlasyuk I.V., Nesterov A.V. (eds.). *Izbrannye voprosy sudebno-meditsinskoy ekspertizy* [Selected Issues of Forensic Medical Examination]. Iss. 17. Khabarovsk, 2018, pp. 235–237.
9. Morrison B., Chaudhry V. Medication, Toxic, and Vitamin-Related Neuropathies. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 2012, vol. 18, no. 1, pp. 139–160. DOI: [10.1212/01.CON.0000411565.49332.84](https://doi.org/10.1212/01.CON.0000411565.49332.84)
10. Arora A., Neema M., Stankiewicz J., Guss Z.D., Guss J.G., Prockop L., Bakshi R. Neuroimaging of Toxic and Metabolic Disorders. *Semin. Neurol.*, 2008, vol. 28, no. 4, pp. 495–510. DOI: [10.1055/s-0028-1083684](https://doi.org/10.1055/s-0028-1083684)
11. Cauli O. Gender Differences in Neurotoxicity. *Toxicology*, 2013, vol. 311, no. 1-2, pp. 1–2. DOI: [10.1016/j.tox.2013.06.004](https://doi.org/10.1016/j.tox.2013.06.004)
12. Ricard D., Soussain C., Psimaras D. Neurotoxicity of the CNS: Diagnosis, Treatment and Prevention. *Rev. Neurol. (Paris)*, 2011, vol. 167, no. 10, pp. 737–745. DOI: [10.1016/j.neurol.2011.08.005](https://doi.org/10.1016/j.neurol.2011.08.005)
13. Rudin D., Liechti M.E., Luethi D. Molecular and Clinical Aspects of Potential Neurotoxicity Induced by New Psychoactive Stimulants and Psychedelics. *Exp. Neurol.*, 2021, vol. 343. Art. no. 113778. DOI: [10.1016/j.expneurol.2021.113778](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113778)
14. Manton E., Moore D. Gender, Intoxication and the Developing Brain: Problematisations of Drinking Among Young Adults in Australian Alcohol Policy. *Int. J. Drug Policy*, 2016, vol. 31, pp. 153–162. DOI: [10.1016/j.drugpo.2015.10.009](https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2015.10.009)
15. Blum K., Gold M., Demetrovics Z., Archer T., Thanos P.K., Baron D., Badgaiyan R.D. Substance Use Disorder a Bio-Directional Subset of Reward Deficiency Syndrome. *Front. Biosci. (Landmark Ed.)*, 2017, vol. 22, no. 9, pp. 1534–1548. DOI: [10.2741/4557](https://doi.org/10.2741/4557)
16. Pereira R.B., Andrade P.B., Valentão P. A Comprehensive View of the Neurotoxicity Mechanisms of Cocaine and Ethanol. *Neurotox. Res.*, 2015, vol. 28, no. 3, pp. 253–267. DOI: [10.1007/s12640-015-9536-x](https://doi.org/10.1007/s12640-015-9536-x)
17. Barry J.D., Wills B.K. Neurotoxic Emergencies. *Neurol. Clin.*, 2011, vol. 29, no. 3, pp. 539–563. DOI: [10.1016/j.ncl.2011.05.006](https://doi.org/10.1016/j.ncl.2011.05.006)
18. Biswas S., Pendharkar H.S., Murumkar V.S. MRI Spectrum of Toxic Encephalopathy – An Institutional Experience. *Neurol. India*, 2022, vol. 70, no. 4, pp. 1525–1533. DOI: [10.4103/0028-3886.355127](https://doi.org/10.4103/0028-3886.355127)
19. Zorikov O.V., Koludarkova E.M., Tuchik E.S., Grin A.A. Expert Errors in Formulating a Forensic Diagnosis and Conclusions in Cases of Diffuse Axonal Brain Damage. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*, 2022, vol. 65, no. 5, pp. 21–25 (in Russ.). DOI: [10.17116/sudmed20226505121](https://doi.org/10.17116/sudmed20226505121)

---

**Corresponding author:** Al'bina Pavlova, address: ul. Polikarpova 12/13, Moscow, 125284, Russian Federation; e-mail: [himija@rc-sme.ru](mailto:himija@rc-sme.ru)

**For citation:** Pavlova A.Z., Kalekin R.A., Dzhuvalyakov P.G., Volkova A.A., Pavlov A.L. Neurotoxic Effect of Ethanol and Other Psychoactive Substances as a General Pathological Basis of Toxic Encephalopathy. *Journal of Medical and Biological Research*, 2023, vol. 11, no. 2, pp. 207–216. DOI: [10.37482/2687-1491-Z141](https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z141)

DOI: 10.37482/2687-1491-Z141

*Al'bina Z. Pavlova*\*/\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0112-8439>  
*Roman A. Kalekin*\*/\*\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4989-3511>  
*Pavel G. Dzhuvalyakov*\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1709-2418>  
*Alla A. Volkova*\*/\*\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9882-2330>  
*Andrey L. Pavlov*\*\*\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6761-2026>

\*Russian Centre of Forensic Medical Examination  
(Moscow, Russian Federation)

\*\*B.V. Petrovsky Russian Research Centre of Surgery  
(Moscow, Russian Federation)

\*\*\*Peoples' Friendship University of Russia  
(Moscow, Russian Federation)

\*\*\*\*Rehabilitation Centre for People with Disabilities "Tsaritsyno"  
(Moscow, Russian Federation)

## NEUROTOXIC EFFECT OF ETHANOL AND OTHER PSYCHOACTIVE SUBSTANCES AS A GENERAL PATHOLOGICAL BASIS OF TOXIC ENCEPHALOPATHY

The **purpose** of the paper was to establish pathomorphological changes in human brain structures in chronic alcohol and combined (alcohol consumed with surrogates, psychoactive and medicinal substances) intoxication and the possibility of their differential diagnosis. **Materials and methods.** The following were studied in detail: sensorimotor cortex, medulla oblongata, cerebellum, thalamus, substantia nigra, as well as pericellular and perivascular oedemata in persons who had died from chronic alcohol or combined intoxication, according to 140 forensic medical examination reports and medical history with histological and pathomorphological data. In the cortex, medulla oblongata, and cerebellum, severe pathological forms of neurons (anucleated cells, shadow cells, and dark cells) were selectively studied and counted. Homeostasis parameters in the microcirculatory bed were examined. As controls, we used data of people who had died as a result of various injuries that caused shock or blood loss. Staining was performed with haematoxylin and eosin, according to Nissl and according to Spielmeyer. The **results** of the research showed that in combined intoxication, the lungs are involved in the pathological process. The number of affected neurons in the brainstem, cerebral cortex, and cerebellum in combined intoxication was statistically significantly higher than that in the control samples. This pathology was also observed in chronic alcohol intoxication; however, the difference from the control samples was insignificant. In chronic alcohol intoxication, the cardiac type of thanatogenesis in the form of alcoholic cardiomyopathy prevails, while in combined intoxication, the pulmonary-cerebral and cerebral types of thanatogenesis are more common. Changes in the brain in combined intoxication are mainly the result of impaired haemodynamics of the microcirculatory bed in the alveoli, as well as of a direct neurotoxic effect of ethanol on the brain; thanatogenesis in this case is pulmonary-cerebral.

**Keywords:** *alcohol, psychoactive substances, brain neurons, microcirculatory bed, toxic encephalopathy, chronic alcohol intoxication, combined intoxication, thanatogenesis.*

Received 4 October 2022

Accepted 27 March 2023

Published 13 April 2023

Поступила 04.10.2022

Принята 27.03.2023

Опубликована 13.04.2023