

УДК 612.821.44:577.152.1:612.82:[61:34]

## НЕЙРОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФЕРМЕНТОВ В СУДЕБНОЙ МЕДИЦИНЕ

Ю.И. Пиголкин<sup>1</sup>, Ю.Е. Морозов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (19991 г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2), <sup>2</sup>Балтийский федеральный университет им. И. Канта (236000 г. Калининград, ул. А. Невского, 14)

*Ключевые слова:* алкоголь, дегидрогеназы, мозг.

Приводятся основные положения фундаментальных нейрогистохимических исследований, выполненных П.А. Мотавкиным и его учениками, посвященных изучению ферментов и дифференцированной медиаторной организации головного мозга. Результаты научно-исследовательских работ, проведенных в последние годы, успешно внедрены в практику судебно-медицинской танатологии и токсикологии. Показаны перспективы развития данного научного направления.

Зависимость гистохимически определяемой активности ферментов от медиаторной организации нервных центров в нейронных и сосудистых структурах мозга и внутренних органов впервые была установлена в классических работах П.А. Мотавкина и его учеников [2, 12, 13, 20, 27, 29]. В частности, было доказано, что в головном мозге человека моноаминергические центры характеризуются различным набором нитроксидаз и этанолаксидаз ферментов (алкогольдегидрогеназ, альдегиддегидрогеназ, диафораз), распределение которых коррелирует с медиаторной специализацией нейронов в серотонин-, дофамин- и норадренергических ядрах ствола. При хронической алкогольной интоксикации в клетках Пуркинью, корзинчатых нейронах и эндотелии микрососудов коры мозжечка человека была установлена высокая активность нитроксидазы и альдегиддегидрогеназы (АльДГ). Индукция ферментативной активности расценена авторами как нейромодуляторное действие оксида азота, связанное с механизмом, защищающим нейроны от токсического влияния этанола и ацетальдегида [4, 5].

Высокий уровень активности алкогольдегидрогеназы (АДГ) и АльДГ был определен в холинергических нейронах и гигантоклеточных ганглиях ретикулярной формации. В дофаминергическом компактном ядре черной субстанции, серотонинергическом бледном ядре шва, голубоватом месте и грушевидных нейронах мозжечка активность АльДГ была низкой или отсутствовала совсем. Особый интерес, по мнению авторов, представляло отсутствие АльДГ в голубоватом месте, моноаминергические нейроны которого являются основным источником норадреналина в мозге, а также содержат максимально возможное количество АДГ. Эти нервные центры рассматривались как критические, так как не были защищены от токсического действия ацетальдегида. В пирамидальных нейронах III, V и VI слоев 4-го цитоархитектонического поля моторной коры, использующих в передаче нервного импульса глутамат и

ацетилхолин, был установлен высокий уровень АльДГ при отсутствии или низком содержании АДГ. В эндотелии капилляров головного мозга была отмечена положительная реакция как на АДГ, так и на АльДГ, что согласуется с представлениями о барьерной функции микроциркуляторного русла в отношении избыточных концентраций этанола и ацетальдегида в [23].

Действие спиртов и наркотиков на нервную систему проявляется нейротоксическими, метаболическими и нейромодуляторными эффектами. Специфическая нейротропность спиртов и альдегидов в сочетании с выраженной дисперсностью активности этанолчувствительных редуктаз нейронных центров принята за основу современных нейрогистохимических исследований. Непосредственно связываясь с белками нейрональных мембран, алкоголь, психотропные наркотические средства и их метаболиты блокируют синаптические рецепторы, изменяют возбудимость нейронов, ингибируют активность ферментов, выполняющих роль нейромедиаторов. Закономерно меняющаяся под действием экзогенных спиртов и альдегидов ферментативная активность нейронов рассматривается в качестве диагностического маркера алкогольных интоксикаций и отравлений [14].

Выраженное угнетение активности этанолзависимых дегидрогеназ было установлено в случаях смертельных отравлений алкоголем и наркотиками [6, 7, 18]. По данным С.М. Зиматкина и др., в области мезолимбической дофаминовой системы головного мозга беспородных белых крыс через 1 час после введения им этанола активность АльДГ снижалась, а через 6 часов – повышалась [28].

При изучении влияния эфиральдегидной фракции, входящей в состав экзогенного алкоголя, на выраженность его нейротоксичности у экспериментальных животных было установлено, что увеличение концентрации эфиральдегидных компонентов сопровождалось усилением наркотического действия и не влияло на скорость элиминации этанола [17].

Основным патоморфологическим признаком острых и подострых алкогольных энцефалопатий является геморрагический синдром Гайе–Вернике. Синдром Маркиафавы–Биньями, сопровождающийся центральным некрозом мозолистого тела с отеком, демиелинизацией и геморрагиями, возникает при употреблении больших количеств красного вина [19].

Механизм первичного действия этанола на нейронные структуры связан с его липофильностью, легкостью прохождения через сосудистую стенку и

Пиголкин Юрий Иванович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины Первого МГМУ; e-mail: pigolkin@mail.ru

гематоэнцефалический барьер и относительно равномерным распределением в различных отделах мозга. Липотропность алкоголя приводит к изменению проницаемости мембран, их «текучести», нарушению структуры и увеличению жесткости [3].

По особенностям фармакологического действия на центральную нервную систему алкоголь близок к наркотическим анальгетикам и снотворным. Нейротоксическая реакция на алкоголь складывается из двух фаз: возбуждения и торможения. Возбуждающий эффект начинает проявляться уже при самых незначительных дозировках и достигает своего пика при концентрации алкоголя в крови 0,5 ‰. В первую очередь этанол поражает нейроны новой коры, гиппокамп, зубчатой извилины и полушарий мозжечка, воздействуя на нейромедиаторы и изменяя синаптическую передачу. С уровня алкоголемии 1 ‰ начинают проявляться процессы торможения центральной нервной системы [8].

Имеются многочисленные сообщения о риске неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний в связи с нейротоксическим действием наркотиков и этилового спирта. Несмотря на то, что в таких случаях имеются выраженные клинические проявления сердечной, сосудистой и дыхательной недостаточности, требуется комплексное обоснование причин смерти, исходя из современных представлений о пато- и танатогенезе [25, 26]. Считается, что при остром отравлении наркотиками и (или) алкоголем наиболее вероятной ближайшей причиной смерти служит поражение сердечно-сосудистых и дыхательных центров продолговатого мозга [15].

Оксид азота (NO) является важным регуляторным фактором в сердечно-сосудистой системе. Известно, что это внутриклеточный мессенджер, опосредующий ауто- и паракринное влияние. В организме молекула вырабатывается ферментом нитроксидсинтазой, использующей L-аргинин в качестве субстрата и никотинамидадениндинуклеотидфосфат (NADPH) – в качестве кофактора. Реакция с последним применяется для гистохимического определения фермента с помощью выявления активности NADPH-диафоразы. Исследования показали, что во внутрисердечных нейронах оксид азота сам по себе не является нейротрансмиттером, а вызывает усиление выделения ацетилхолина парасимпатическими терминалями, модулируя вегетативное влияние на сердце [9, 20].

Первым метаболитом ферментативного окисления алкоголя является ацетальдегид, с высокими реакционными способностями которого связывают токсические эффекты этанола. Токсичность ацетальдегида в 10–20 раз выше, чем этанола. Патогенетическое значение ацетальдегида при алкогольных отравлениях связывают с феноменом «хронического альдегизма», заключающегося в увеличении его концентрации в мозге в 2–5 раз при окислении высоких концентраций экзогенного алкоголя. Накопление ацетальдегида в результате дисбаланса между скоростью его поступления и окисления ведет к образованию аддуктов с

белками, инактивации ферментов, выработке антител на модифицированные молекулы. Ацетальдегид способен оказывать прямое повреждающее действие на митохондриальные системы клетки. В фазе элиминации этанола происходит снижение интенсивности каталитических реакций, накопление ацетальдегида при дефиците никотинамидаденина [24].

Токсическое действие этанола и его метаболитов на головной мозг человека зависит от активности этанолюкисляющих ферментов. Различают три класса АДГ: АДГ-1 с субъединицами  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , АДГ-2 с субъединицами  $\pi$  и АДГ-3, содержащую субъединицу  $\chi$ . Среди АДГ-1 имеется подкласс – так называемая атипичная АДГ-1 $\beta_2\beta_2$ , активность которой увеличена приблизительно в 100 раз. Существует гипотеза о повышенной чувствительности к алкоголю лиц с преобладанием атипичных алкогольдегидрогеназ, так как при метаболизме этанола у них образуются более высокие концентрации ацетальдегида. Новейшими исследованиями доказана взаимосвязь между генетическим полиморфизмом алкогольдегидрогеназ и механизмами толерантности к этанолу [16]. В монголоидных популяциях встречаемость атипичных алкогольдегидрогеназ намного выше (японцы – до 85 %, китайцы – 90 %), чем в европеоидных (шведы – 20 %, англичане и американцы – 5–10 %). Мозг и семенники человека содержат АДГ-3, которая активнее катализирует окисление спиртов с длинной углеводородной цепью [1].

Восстановленный никотинамидадениндинуклеотид принимает участие в качестве переносчика водорода, выполняя важную роль модификатора направления энзиматической реакции [11]. Поэтому достаточное количество никотинамидадениндинуклеотида и его соотношение с количеством восстановленной формы этого кофермента (НАД/НАДН) позволяют характеризовать протекание ферментативной реакции окисления [22].

АльдГ функционирует как тетрамер (Мм 200–240 тыс.) и состоит из 4 субъединиц. В активном центре АльДГ содержит две тиоловые группы, которые обеспечивают связь энзима с альдегидами. Ингибиторами АльДГ являются дисульфидрам, йодбензоат, окись фениларсина, n-хлормеркурийбензоат и другие сульфгидрильные агенты. Цианамид избирательно подавляет активность АльДГ в мозге. Установлены изоформы АльДГ, обусловленные генетической, иммунологической и субстратной специфичностью, а также субклеточной локализацией. У млекопитающих различают АльДГ с низким и высоким сродством по отношению к ацетальдегиду [19].

Ароматические и алифатические альдегиды позволяют определять активность АльДГ в митохондриальной, микросомальной и цитозольной фракциях. Распределение активности между митохондриями и цитозолем имеет видовую специфичность. АльДГ микросом печени участвуют в окислении всех липорастворимых альдегидов, галоидбензальдегидов и глутарового диальдегида, но не метаболизируют формальдегид, глицеральдегид и малоновый диальдегид [10].

Выявлены пять генетически детерминированных изоэнзимов АДГ (АДГ1–АДГ5) и восемь изоэнзимов АльДГ (АльДГ1–АльДГ8). Наибольшее влияние на обмен этанола способны оказывать АДГ2 и АльДГ2. Их аллельные изоформы АДГ2\*2 и АльДГ2\*2 обладают аномальной активностью, обуславливающей накопление в организме ацетальдегида при поступлении экзогенного алкоголя. Эти изоферменты существенно различаются по уровню каталитической активности и частоте распределения в этнических группах. В общей популяции АльДГ-1 отсутствует у 50 % людей монголоидной расы: японцев, китайцев, тайваньцев, филиппинцев, тайцев. После приема алкоголя у лиц с дефицитом АльДГ-1 замедляется окисление ацетальдегида, проявляющееся усилением признаков интоксикации и гиперемией лица – *flushing response*. Считается, что повышенная чувствительность к этанолу, имеющаяся у большинства монголоидов, связана с дефицитом АльДГ-1 и препятствует их злоупотреблению спиртными напитками. У европейцев, наоборот, встречаемость АльДГ-1 преобладает, сочетаясь с высокими показателями заболеваемости алкоголизмом [1].

Значение АльДГ в системе АДГ–НАД–НАД(Н)–АльДГ определяется количеством НАД+, регенерация которого происходит в процессе восстановления избыточно образовавшегося ацетальдегида [2]. По этому поводу в литературе имеются разные суждения, которые сводятся к следующему: метаболизм ацетальдегида зависит от интенсивности окисления этанола; скорость окисления ацетальдегида определяется активностью АльДГ, которая эквивалентна уровню свободного НАД; реокисление НАД(Н) начинается после окисления основной массы этанола и ацетальдегида в организме и происходит в митохондриях независимо от окисления этанола и ацетальдегида. Считается, что ферментативный путь окисления альдегидов с участием АльДГ определяется особыми свойствами биологических мембран сосудов и капилляров [3].

Литература последних лет изобилует данными о многообразных, часто сопряженных изменениях в головном мозге, вызываемых алкоголем в кругообороте ацетилхолина, гамма-аминомасляной кислоты, дофамина, норадреналина, серотонина, метэнкефалина и циклических нуклеотидов. На этой основе предложены эффективные антиалкогольные препараты, одни из которых угнетают активность дофаминергических или серотонинергических структур мозга, другие – препятствуют разрушению эндогенных энкефалинов и эндорфинов [2].

По мнению H.L. June et al. [22], нейротоксическое действие этанола заключается в его свойствах агониста ГАМК-ергической системы типа барбитурата, стимуляции функций дофаминергической, норадреналинергической, серотонинергической, ацетилхолинергической и опиатной систем. Наиболее тяжелые изменения, сопровождающиеся растворением тигроида, обнаружены в нейронах ретикулярной формации, ядрах черепно-мозговых нервов мозгового ствола и

мотонейронах передних рогов спинного мозга. Изучение молекулярных механизмов действия этанола на нейроны свидетельствует в пользу того, что он способен вызывать биотрансформацию синаптических рецепторов [22].

Моноаминергические нейронные системы неодинаково распределены в мозге человека. Норадренергические нейроны расположены в продолговатом мозге; особенно много таких нейронов в голубом пятне моста. В электрофизиологических экспериментах было показано, что при стрессе возбужденные норадренергические нейроны голубого пятна оказывали ингибирующее действие на все отделы головного мозга. Эти нейроны иннервируют артериолы и капилляры коры больших полушарий и могут участвовать в регуляции внутричерепного кровотока. Поэтому их можно рассматривать как центральный отдел симпатической нервной системы. Адренергические нейроны гигантоклеточной ретикулярной формации продолговатого мозга принимают участие в регуляции гемодинамики [3]. Тела дофаминергических нейронов лежат в вентральных отделах среднего мозга и иннервируют, главным образом, ядра лимбической системы. Разрушение этих нейронов приводит к паркинсонизму. Серотонинергические нейроны располагаются в ядрах срединного шва продолговатого мозга, моста и нижних отделах среднего мозга. Их отростки достигают практически всех отделов промежуточного и переднего мозга [21].

В основе регуляции метаболизма при алкогольной интоксикации лежат нервные и гуморальные процессы, направленные на поддержание гомеостаза. Этанолокисляющие ферментные системы выступают в качестве метаболических эффекторов такой регуляции, а вегетативные центры нервной системы являются ее датчиками и контроллерами. Полярность, т.е. направление клиренса метаболизма этанола регулируется по принципу обратной связи между сенсорами и эффекторами [4].

Иерархический принцип организации нервной системы предполагает наличие центров, оказывающих влияние через периферический отдел вегетативной нервной системы на деятельность внутренних органов. Целенаправленное поведение человека обусловлено интегративной деятельностью переднего мозга, в которой лимбическая система отвечает за эмоциональную окраску восприятий. К эмоциям относятся все отрицательные и положительные аффективные состояния от чувства гнева и страха до радости и удивления. Проявления эмоций сопровождаются выраженными реакциями со стороны вегетативной и эндокринной систем: меняются артериальное давление, частота сердечных сокращений, интенсивность потоотделения, содержание катехоламинов в крови и др. Распространенным эмоциональным нарушением служит чувство тревоги, сопровождающееся тахикардией, гипертензией, экстрасистолией, потливостью, расширением зрачков в сочетании с беспокойством и возбуждением.

Впервые термин «большая лимбическая доля головного мозга» был предложен Р.Р. Броа (1866), который

включал в это понятие краевые зоны коры в виде двустороннего лимба на границе неокортекса, ствола мозга и гипоталамуса. К лимбической системе относится поясная и гиппокампова извилина, а также участки коры, простирающиеся рядом с волокнами от обонятельной луковицы [1]. В дальнейшем Мак-Лин (1970) дал корковым и подкорковым образованиям переднего мозга, изученным Брока, описательное название – лимбическая система.

Считается, что лимбическая система является висцеральным мозгом, где реализуются инстинктивные программы поведения. Об этом свидетельствует исчезновение расстройств у больных с компульсивным неврозом и депрессиями после проведения стереотаксических операций в данной области мозга. Лимбическая система обеспечивает общее усовершенствование приспособления организма к постоянно меняющимся условиям окружающей среды. Предложена гипотеза, согласно которой варианты межсинаптических связей в большой лимбической доле нового мозга составляют нейрхимическую основу памяти [4, 7].

У экспериментальных животных при самораздражении медиального пучка переднего мозга получен эффект положительного подкрепления, а при раздражении перивентрикулярных отделов промежуточного и среднего мозга – эффект отрицательного подкрепления. Области положительного и отрицательного подкрепления частично перекрываются. Поиск нервных образований, ответственных за подкрепляющий эффект, показал, что области головного мозга, в которых можно получить самораздражение, охватываются границами норадренергической и дофаминергической систем [21].

При двустороннем разрушении лимбической доли у обезьян развивался синдром Клувера–Бьюси, заключающийся в утрате способности оценивать информацию в соответствии с собственным эмоциональным состоянием. У таких животных наблюдалось повышенное любопытство к любому предмету, развивалась гиперсексуальность, оральные рефлексy, преобладали аффективные реакции страха [1].

Регуляция отдельных вегетативных функций продолговатым мозгом, в частности кровообращения, изучалась в экспериментах на животных до и после раздражения или разрушения некоторых ядер, нервных путей или же в результате пересечения мозга на разных уровнях. При этом было установлено, что сразу после высокого пересечения спинного мозга у животных резко снижалось артериальное давление. Экспериментальные животные с интактным продолговатым мозгом после пересечения всех афферентных волокон и даже децеребрации сохраняли стабильное артериальное давление. Это свидетельствовало о том, что дуги рефлексов, отвечающих за поддержание центрального артериального давления, проходили через продолговатый мозг и что именно этот отдел отвечал за постоянные тонические импульсы, которые симпатические нервы посылали к сердцу и сосудам [14]. Местное раздражение продолговатого

мозга сопровождалось повышением артериального давления, частоты сердечных сокращений и выделением катехоламинов из мозгового слоя надпочечников. Разрушение данной области приводило к такому же падению артериального давления, как после высокого пересечения спинного мозга [18].

Избирательность нейротоксического действия этанола и ацетальдегида заключается в наличии дифференцированной активности окисляющих их ферментов в различных структурных отделах головного мозга [6].

Установленные П.А. Мотавкиным и его учениками закономерности активности ферментов в медиаторно дифференцированных отделах нервной системы явились удачным основанием для многочисленных и плодотворных научно-исследовательских работ, ориентированных на уточнение танато- и патогенеза при разнообразных нозологиях [11]. Особенно результативными оказались внедренные в судебно-медицинскую практику гистохимические исследования при диагностике наркотических и алкогольных отравлений и интоксикаций. Кроме этого, гистохимические исследования ферментов как дополнительные методы были успешно применены при верификации алкогольассоциированных заболеваний, среди которых преобладают сердечно-сосудистые: кардиомиопатии (в основном алкогольная), хроническая ишемическая болезнь сердца, реже – цирроз печени, панкреонекроз и другие. Хроническая алкогольная интоксикация – это патологическое состояние, развивающееся при систематическом (один раз в неделю и чаще) употреблении алкоголя в дозах, превышающих уровень его физиологического метаболизма, на протяжении длительного времени (год и более). «Базальный», или «исходный», метаболизм характеризуется количеством однократно принятого этанола, которое может быть утилизировано в организме таким образом, что весь образующийся при этом ацетальдегид успевает окислиться в месте его образования (печень, почки, легкие), не поступая в общий кровоток. Для здорового человека величина физиологического «базального» метаболизма составляет около 1 г на 1 кг массы тела [23].

Хорошо известно, что смертельный исход от «алкогольной болезни» наступает от острого отравления этанолом на фоне уже имеющейся хронической алкогольной интоксикации, или абстинентного синдрома. При одновременном количественном определении активности алкогольоксилирующих ферментов, этанола и ацетальдегида в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса при острой алкогольной интоксикации в фазе резорбции была установлена высокая активность АДГ, а в фазу элиминации – редукция активности АльДГ. В состоянии абстинентного синдрома наступлению смерти сопутствует высокая концентрация ацетальдегида.

Поскольку нейроны супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса секретируют нейрогормоны (вазопрессин и окситоцин), участвующие в катехоламиновой регуляции надпочечниками

артериального давления и тонуса гладкой мускулатуры, установленные закономерности активности этанолоксиляющих дегидрогеназ позволяют характеризовать состояние тонуса сосудистой стенки. Помимо прикладных задач судебно-медицинской диагностики гистохимическое изучение АДГ и АлДГ в головном мозге имеет большое теоретическое значение, так как расширяет представление о их роли в регуляции обменных процессов и поддержании гомеостаза в условиях острой и хронической алкогольной интоксикации [26].

Первоочередное участие АДГ в каталитическом окислении алкоголя позволяет рассматривать данный фермент в качестве биохимического маркера индивидуальной толерантности к этанолу. Активность же АльДГ, реализующей итоговый этап ферментативного окисления алкоголя, отражает индивидуальную резистентность организма к токсическому действию ацетальдегида.

#### Литература

1. Зиматкин С.М. Альдегиддегидрогеназы мозга и их роль в патогенезе алкоголизма. Гродно: ГрГМУ, 2008. 308 с.
2. Зиматкин С.М. Гистаминергическая система мозга. Гродно: ГрГМУ, 2007. 262 с.
3. Зиматкин С.М. Окисление алкоголя в мозге. Гродно: ГрГМУ, 2006. 200 с.
4. Коновко О.О., Дюйзен И.В., Мотавкин П.А. Этанолоксиляющие и NO-синтезирующие ферменты моноаминергических ядер мозга человека // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2003. Т. 136, № 8. С. 231–234.
5. Коновко О.О., Морозов Ю.Е., Калиниченко С.Г. и др. Индукция NO-синтазы и ацетальдегиддегидрогеназы в нейронах коры мозжечка человека при хронической алкогольной интоксикации // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2004. Т. 137, № 2. С. 237–240.
6. Мамедов В.К., Морозов Ю.Е., Пиголкина Е.Ю. Толерантность к этанолу и оценка тяжести острой алкогольной интоксикации // *Azerbaijan Metabolism journali*. 2002. No. 2. P. 30–33.
7. Морозов Ю.Е. Судебно-медицинское значение продуктов ферментативного окисления этанола в головном мозге трупов // Судебно-медицинская экспертиза. 2002. Т. 45, № 1. С. 17–21.
8. Морозов Ю.Е., Охотин В.Е., Калиниченко С.Г. Значение этанолоксиляющих ферментов мозга для судебно-медицинской диагностики алкогольной кардиомиопатии // Проблемы экспертизы в медицине. 2001. Т. 1, № 4. С. 11–16.
9. Мотавкин П.А., Дюйзен И.В. Нитроксидергические механизмы формирования боли // Тихоокеанский мед. журн. 2003. № 2. С. 11–16.
10. Мотавкин П.А. Оксид азота в органах пищеварительной системы // Тихоокеанский мед. журн. 2004. № 2. С. 13–17.
11. Мотавкин П.А. Что и чем иннервировано в мозге // Морфология. 2007. Т. 131, № 1. С. 82–84.
12. Мотавкин П.А., Черток В.М. Иннервация мозга // Тихоокеанский мед. журн. 2008. № 3. С. 11–23.
13. Пиголкин Ю.И., Богомолов Д.В., Должанский О.В., Богомолова И.Н. Морфологические изменения головного мозга при опийной наркомании // Совр. аспекты терапии и профилактики нервно-психических расстройств: сб. мат. Международной науч.-практ. конф. Владивосток, 2002. С. 135–137.
14. Пиголкин Ю.И., Морозов Ю.Е. Алкогольоксиляющие диафоразы и динамика содержания этанола при острой алкогольной интоксикации // Морфология. 2006. Т. 129, № 2. С. 76–77.
15. Пиголкин Ю.И., Морозов Ю.Е., Богомолов Д.В. Патология надпочечников при каннабиноидной и опийной наркомании // Актуальные аспекты судебной медицины. Выпуск VII / под ред. В.И. Витера. Ижевск, 2001. С. 74–77.
16. Пиголкин Ю.И., Морозов Ю.Е., Охотин В.Е. Алкогольдегидрогеназа мозга – маркер индивидуальной толерантности к этанолу при алкогольной интоксикации // Судебно-медицинская экспертиза. 2002. Т. 45, № 3. С. 5–9.
17. Пиголкин Ю.И., Морозов Ю.Е., Саломатин Е.М., Мамедов В.К. Судебно-медицинская оценка результатов комплексных токсикологических исследований // Судебно-медицинская экспертная деятельность: проблемы и перспективы: сб. науч. работ / под ред. В.С. Мельникова. Киров, 2002. С. 192–198.
18. Пиголкин Ю.И., Соседко Ю.И., Богомолов Д.В., Романенко Г.Х. Судебно-медицинский анализ токсикоманий со смертельным исходом // Современные проблемы нейробиологии: тез. докл. Международного симпозиума. Саранск, 2001. С. 124–125.
19. Пиголкина Е.Ю., Морозов Ю.Е., Тарасов Ю.А. Ацетальдегид: нейромодулятор алкогольной интоксикации // Судебно-медицинская экспертиза. 2002. Т. 45, № 4. С. 40–46.
20. Тищенко О.В., Елисеева Е.В., Мотавкин П.А. Значение оксида азота в развитии гипертрофии сердца в условиях экспериментальной почечной гипертензии // Цитология. 2002. Т. 44, № 3. С. 263–269.
21. Dyuizen I.V., Deridovich I.I., Kurbatskii R.A. et al. NO-ergic neurons of the cervical nucleus of the rat brain in normal conditions and after administration of opiates // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2004. Vol. 34. P. 621–626.
22. Kalinichenko S., Dudina Y.I., Dyuizen I.V., Motavkin P.A. Induction of synthase and glial acidic fibrillary protein in astrocytes in the temporal cortex of the rat with audiogenic epileptiform reactions // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2005. Vol. 35. No. 6. P. 629–634.
23. Motavkin P.A., Okhotin V.E., Konovko O.O., Zimatkin S.M. Localization of alcohol- and aldehydedehydrogenase in the human spinal cord and brain // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 1990. No. 2. С. 7984.
24. Nakanishi N., Nakamura K., Ichikawa S. et al. Relationship between lifestyle and serum lipid and lipoprotein levels in middle-aged Japanese men // *Eur. J. Epidemiol.* 1999. Vol. 4. P. 3413–3448.
25. Sivukhina E.V., Poskrebysheva A.S., Morozov Y.E. et al. Altered hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with chronic heart failure // *Hormone and Metabolic Research*. 2009. Vol. 41. P. 778–784.
26. Sivukhina E.V., Dolzhikov A. A., Morozov Y.E. et al. Comparison of vasopressin and oxytocin expressions in the hypothalamo-neurohypophysial system of patients with chronic heart failure // *Hormone and Metabolic Research*. 2010. Vol. 42. P. 56–60.
27. Zimatkin S.M., Buben A.L. Ethanol oxidation in the living brain // *Alcohol and Alcoholism*. 2007. Vol. 42. No. 6. P. 529–532.
28. Zimatkin S.M., Kuznetsova V.B., Strik O.N. Spatial organization and morphometric characteristics of histaminergic neurons in the rat brain // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2006. Vol. 36, No. 5. P. 467–471.
29. Zimatkin S.M., Pronko S.P., Vasiliou V. et al. Enzymatic mechanisms of ethanol oxidation in the brain // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2006. Vol. 30, No. 9. P. 1500–1505.

Поступила в редакцию 14.02.2011.

#### NEUROHISTOCHEMICAL STUDIES OF ENZYMES IN FORENSIC MEDICINE

Yu.I. Pigolkin<sup>1</sup>, Yu.E. Morozov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (8/2 Trubetskaya St. Moscow 119991 Russia), <sup>2</sup>Immanuel Kant Baltic Federal University (14 Nevskogo St. Kaliningrad 236000 Russia)  
Summary – The paper provides main theses of fundamental neurohistochemical studies performed by P.A. Motavkin and his disciples dedicated to the study of enzymes and differentiated mediatory organisation of brain. Results of researches carried out for the last years have been successfully introduced in practice of forensic medicine, thanatology and toxicology. It will be very promising to proceed with this scientific field.

**Key words:** alcohol, dehydrogenases, brain.

Pacific Medical Journal, 2012, No. 2, p. 89–93.