

Горохова Л.Г., Бондарев О.И., Мартынова Н.А., Бугаева М.С.
*НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН,
Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей,
г. Новокузнецк*

ОЦЕНКА ПОДОСТРОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОРГАНИЗМ В ГИГИЕНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Изучено в эксперименте токсическое действие производных бензодиазепина. Выявлены особенности токсического действия при подостром внутрижелудочном поступлении в организм алпразолама, диазепам, нозепама и мезапама. Показано, что длительное поступление изученных веществ приводит к выраженной диспротеинемии, достоверному нарушению активности аминотрансфераз, увеличению концентрации белков острой фазы при недостаточности ферментативного звена антиоксидантной системы. Выявлены патоморфологические изменения тканей печени, почек, головного мозга, репродуктивной системы, которые могут привести к развитию производственно обусловленных заболеваний у работающих при производстве бензодиазепинов.

Ключевые слова: 1,4-бензодиазепины; хроническая токсичность; производственно обусловленная патология.

Gorokhova L.G., Bondarev O.I., Martinova N.A., Bugaeva M.S.

*Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases under SB of the RAMS,
Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine of Ministry of Health of the Russian Federation,
Novokuznetsk*

ESTIMATION OF SUBACUTE EFFECTS OF BENZODIAZEPINES COMPOUNDS ON ORGANISM IN HYGIENIC STUDIES

Toxic effect of benzodiazepines was studied experimentally. Characteristic features of the toxic effect of alprazolam, diazepam, nozepam and mezepam at subacute intragastric administration were revealed. It was showed that prolonged administration leads to the expressed dysproteinemia, reliable violation of aminotransferase activity, increased concentrations of acute-phase proteins and the failure of enzymatic element of the antioxidant system. Pathomorphological changes of brain, liver, kidneys and reproductive system tissues that can lead to the development of industrially-caused diseases in the workers producing benzodiazepines are revealed.

Key words: 1.4 benzodiazepines; chronic toxicity; industrially-caused pathology.

Среди профессиональных и производственно обусловленных заболеваний работников химико-фармацевтической промышленности ведущие места занимают заболевания печени и желчных путей, дыхательной системы, патология ЛОР-орга-

нов. Наиболее частой причиной хронических профессиональных отравлений является длительная работа в условиях относительно невысоких концентраций вредных веществ [1]. Высокая распространенность хронических отравлений промышленной химической этиологии диктует необходимость постоянного токсикологического контроля.

Для токсико-гигиенического исследования промышленных химических соединений обязательным является выявление хронического действия и получение данных о функциональной целостности раз-

Корреспонденцию адресовать:

ГОРОХОВА Лариса Геннадьевна.

654041, Кемеровская обл., г. Новокузнецк, ул. Кутузова, 23.

Тел.: 8 (3843) 71-63-75.

E-mail: ponomarikova@mail.ru

личных систем организма. Важным является представление о характере и глубине действия, токсикологических особенностях используемых химических веществ, информативность, доступность методов диагностики. Состояние биохимического профиля крови — один из наиболее чувствительных показателей реакции организма на действие внешних факторов, что обусловлено наличием множественных коррелятивных связей между отдельными компонентами системы, при которых изменение в одном звене отражается на функционировании организма в целом [2, 3]. Морфологические аспекты проблемы хронической интоксикации в условиях производства могут дать основание для разработки оптимальных методов лечения, диагностики и прогнозирования патологических процессов, протекающих на фоне интоксикации.

Препараты бензодиазепинового ряда вошли в медицинскую практику почти полвека назад. Они эффективны при широком спектре заболеваний, безопасны в комбинации с другими препаратами и при передозировке, поэтому по сей день остаются наиболее широко применяемыми во всем мире препаратами [4, 5]. Спектр их фармакологической активности, кроме специфического анксиолитического эффекта, включает другие проявления действия — противосудорожное, седативное, миорелаксантное [6-8]. Многократное и длительное воздействие данных соединений в условиях химико-фармацевтического производства может быть причиной формирования производственно обусловленных и профессиональных заболеваний.

Цель исследования — экспериментальное изучение токсических свойств ряда лекарственных препаратов группы 1,4-бензодиазепинов, синтез которых ведется на российских химико-фармацевтических предприятиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве объектов исследования был взят ряд производных бензодиазепина: 8-хлор-1-метил-6-фенил-4Н-S-триазоло[4,3-а][1,4]-бензодиазепин (Алпразолам); 7-хлор-2,3-дигидро-1-метил-5-фенил-1Н-1,4-бензодиазепин (Мезапам); 7-хлор-1-метил-5-фенил-1,3-дигидро-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он (Диазепам); 7-хлор-1,3-дигидро-3-окси-5-фенил-2Н-1,4-бензодиазепин-3-он (Нозепам).

Эксперименты выполнялись в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспери-

ментальных животных» (приложение к приказу МЗ СССР № 755от 12.08.1977 года). Постановка опытов, питание и содержание животных соответствовали требованиям МУ ГН 1.1.726-98 «Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населённых мест и воде водных объектов». Животные содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и корму.

Нашими ранними исследованиями были установлены показатели острой токсичности производных бензодиазепина. На белых лабораторных крысах была определена средняя смертельная доза (ЛД₅₀) при введении в желудок. Все изучаемые соединения по величине ЛД₅₀ являются умеренно токсичными [9].

Для оценки изменений в биохимическом профиле сыворотки крови и патоморфологических изменений в строении органов и тканей под воздействием изучаемых веществ проведен субхронический эксперимент. В нашем исследовании, прежде всего, необходимо было выявить изменения в организме, формирующиеся при воздействии препаратов бензодиазепинового ряда, которые в последующем могут привести к развитию профессионально или производственно обусловленной патологии. Субхроническое пероральное воздействие веществ, не являясь аналогом ингаляционного воздействия на производстве, позволяет определить органы-мишени и изучить характер токсического действия.

Исследования велись на 80 белых беспородных крысах (массой 180-250 г), имеющих вариативный спектр биохимических показателей, не выходящих за пределы физиологической нормы. Каждое вещество в количестве 0,1 ЛД₅₀ в виде 20 % масляного раствора в течение 4-х недель вводилось опытным крысам, контрольные крысы получали растворитель (масло) в такой же дозе. Для изучаемых веществ эта доза составила: 160 мг/кг для алпразолама, 220 мг/кг для диазепاما, 223,5 мг/кг для мезапамы и 560 мг/кг для нозепамы. В конце затравки проводилось биохимическое исследование сыворотки крови, взятой из хвостовой вены. Анализировались показатели, характеризующие функциональное состояние основных систем организма: активность аспаратаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), каталазы, концентрация общего белка, церулоплазмينا, мочевины, холестерина, глюкозы, которые определялись стандартными методами на спектрофотометре «Р-705» (Германия). Унифицированным методом проводили тимоловую

Сведения об авторах:

ГОРОХОВА Лариса Геннадьевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория экспериментальных гигиенических исследований, ФГБУ «НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» СО РАМН, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ponomarikova@mail.ru

БОНДАРЬЕВ Олег Иванович, канд. мед. наук, зав. научно-исследовательской лабораторией патанатомии, ГБОУ ДПО НГИУВ Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

МАРТЫНОВА Нина Андреевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, отдел экологии человека, ФГБУ «НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» СО РАМН, г. Новокузнецк, Россия.

БУГАЕВА Мария Сергеевна, науч. сотрудник, научно-исследовательская лаборатория патанатомии, ГБОУ ДПО НГИУВ Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

пробу. Заключение о степени воздействия на общее состояние животных давали по ряду интегральных критериев на организменном уровне: внешний вид, динамика массы тела, ректальная температура, двигательная активность в лабиринте.

Патоморфологическим исследованиям в соответствии с «Морфофункциональными исследованиями в гигиене» [10] подвергались следующие органы экспериментальных животных: головной мозг, сердце, легкие, печень, почки, селезенка, желудок, поджелудочная железа, щитовидная железа. Кусочки фиксировали 12 % нейтральным формалином и проводили в парафине. Готовили срезы толщиной 5-7 мкм. Депарафинированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону. Гистологические препараты исследовали методом световой микроскопии на «Nicon Eclipse E 200», с передачей цифрового изображения на монитор и обработкой с помощью программы «Bio Vision 4.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение характера токсического действия алпразолама, диазепам, мезапам и нозепам в эксперименте показало, что изменения биохимических показателей крови при введении всех веществ были однотипны. В качестве малоинформативных были отмечены показатели белкового и липидного обмена. Отсутствие различий в концентрации общего белка и холестерина в сыворотке крови по сравнению с контролем говорит о сохранении синтетических функций печени. В то же время, при практически неизменном уровне общего белка, тимоловая проба как признак диспротеинемии, оказалась сниженной в 1,3 раза (увеличение уровня альбуминов на фоне снижения содержания глобулинов). Явления диспротеинемии, коррелирующие с полуторкротным увеличением уровня мочевины, отражали, скорее, не доминирование катаболических процессов в печени, а роль альбуминов в детоксикационной цепи, обеспечивающей связывание и перенос ксенобиотиков.

Поступление в организм бензодиазепиновых соединений в течение 4 недель сопровождалось достоверным повышением в 1,2 раза содержания в крови белка острой фазы — церулоплазмينا. Повышение концентрации позитивных реактантов острой фазы приводит к ингибированию протеаз, нейтрализации токсичных молекул [11]. Церулоплазмин обладает супероксиддисмутазной активностью, его содержание увеличивается при активации процессов свобод-

норадикального окисления. Значительное повышение его концентрации может свидетельствовать о наличии окислительного стресса у животных. В ответ должна активироваться антиоксидантная защита организма, в соответствии с современными представлениями об антиоксидантной защите как неспецифическом механизме развития адаптационных процессов при экстремальных воздействиях [12]. Одним из важнейших компонентов антиоксидантной защиты организма является каталаза. Снижение уровня активности каталазы в 1,2 раза свидетельствует о недостаточности ферментативного звена антиоксидантной системы вследствие срыва компенсаторных возможностей организма на фоне интоксикации.

Два фермента, катализирующие реакции трансминирования, — АлАТ и АсАТ, в клинической практике используются в качестве индикаторов патологических изменений печени. Интоксикация мезапамом и нозепамом не вызывала изменения активности ферментов в сыворотке. Введение алпразолама в организм вызывало стойкое достоверное снижение активности АлАТ в сыворотке крови в 1,2 раза, при этом активность АсАТ была повышена в 1,2 раза. Рассогласованность между активностью аминотрансфераз при интоксикациях, не вызывающих массового цитолиза гепатоцитов, в большей степени отражает состояние проницаемости мембран клеток, чем функциональное состояние органа в целом. Поступление в организм диазепам вызывало, напротив, полуторкротное повышение активности АлАТ и такое же снижение активности АсАТ. Соотношение трансаминаз обеспечивает важнейшую гомеостатическую константу — уровень глюкозы и белка, и является маркером работы митохондрий и углеводного обмена на стадии усиленного глюконеогенеза, что подтверждается увеличением концентрации глюкозы в сыворотке крови в 1,2 раза. Об этом же свидетельствует увеличение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в 1,5 раза, что связано с центральной ролью фермента в пересечении многих путей метаболизма, особенно с переключением гликолиза на глюконеогенез. Отклонения в соотношении ферментной активности означают изменение направления метаболических процессов с преобладанием анаболических реакций для создания оптимального уровня глюкозы за счет углеродных скелетов аминокислот.

Результаты проведенного обследования опытных животных показали, что изменения общепатологических функций печени приводят и к ухудшению общего состояния организма. В эксперименте это выражалось в клинических проявлениях: брадикардия,

Information about authors:

GOROHOVA Larisa Gennadievna, candidate of biological sciences, senior staff scientist, laboratory of experimental hygienic researches, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ponomarikova@mail.ru

BONDAREV Oleg Ivanovich, candidate of medical sciences, head of research pathological anatomy laboratory, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russia.

MARTINOVA Nina Andreevna, candidate of biological sciences, senior staff scientist, human ecology department, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia.

BUGAEVA Maria Sergeevna, staff scientist, research pathological anatomy laboratory, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russia.

снижение двигательной активности, неопрятный вид животных, снижение ректальной температуры, нарушение координации движений. На протяжении всей затравки отмечалось снижение прироста массы тела опытных животных по сравнению с контролем.

Гистологические исследования ответной реакции на токсическое действие лекарственных препаратов класса 1,4-бензодиазепинов показали органоспецифические изменения морфологического состояния разной степени выраженности. У крыс после окончания подострого отравления мезапамом отмечено достоверное увеличение коэффициентов массы печени в 1,5 раза (опыт — $40,3 \pm 1,98^{**}$; контроль — $29,0 \pm 1,5$), отмечено увеличение размеров щитовидной железы. Исследование органов животных после окончания подострого эксперимента с диазепамом выявлено достоверное увеличение коэффициентов массы почек в 1,7 раза ($9,0 \pm 0,8$ — опыт и $5,2 \pm 0,04$ — контроль) и уменьшение коэффициента массы селезенки в 2 раза ($1,85 \pm 0,09$ — опыт; $3,67 \pm 0,06$ — контроль). Коэффициенты массы печени и почек животных, получавших алпрозолам, были увеличены в 1,2 и 1,3 раза, соответственно, по сравнению с контролем. Коэффициенты массы внутренних органов у животных, получавших нозепам, не отличались от контроля.

Печень занимает ключевые позиции в поддержании гомеостаза организма, особенно в условиях хронической интоксикации. При микроскопическом исследовании на срезах ткани печени опытных крыс всех 4 групп наблюдалось сохранение балочного и долькового строения. Содержание гликогена в цитоплазме печеночных клеток уменьшено по сравнению с контролем. Гепатоциты с резко выраженными дистрофическими изменениями различной степени: зернистыми и баллонными, с оптически пустой расширенной цитоплазмой и пикноморфными ядрами. В отдельных участках печени животных, затравленных алпрозоламом, имеются мелкофокусные мультилакулярные некрозы, которые захватывают группы гепатоцитов в количестве 5-7. Зоны некроза характеризуются отсутствием ядра, разрушением цитоплазмы, наличием «клеток-теней», а также немногочисленных зернистых лейкоцитов (рис., А). На отдельных участках в ткани четкие признаки пролиферации клеток ретикуло-гистиоцитарной системы (клетки Купфера), как проявление компенсаторно-приспособительной реакции организма на действие токсикантов. В портальных трактах наблюдались инфильтрация, умеренно выраженный фиброз. Все это свидетельствует о развитии умеренно выраженного токсического стеатогепатоза.

Почки, как основной эффектор системы регуляции водно-солевого обмена, включаются в патогенез хронических отравлений на самых ранних стадиях и именно поэтому крайне подвержены повреждающему воздействию ксенобиотиков. В почках животных всех групп изменения были однотипными. Клубочки с резко выраженным полнокровием капиллярных петель. Просвет капсул Шумлянско-Боумена расширены, спаек и шварт не выявлено. Наблюдалась слабо выраженная реакция клеток мезангиума. Ме-

жущая строма с расширенными полнокровными сосудами микроциркуляторного русла (МЦР), в которых отмечено явление стаза эритроцитов (рис., В). Сосуды мелкого калибра с утолщенными стенками за счет плазморрагии. Отмечено набухание эпителия канальцев почек и наличие в просвете рыхлых белковых масс. Канальцы с диффузными, местами дистрофическими изменениями нефроэпителия. На срезе прослеживались пикнотичные ядра со слабым окрашиванием, часть ядер не прокрашивалась. Апоикальная поверхность клеток фестончатая, с разрушениями.

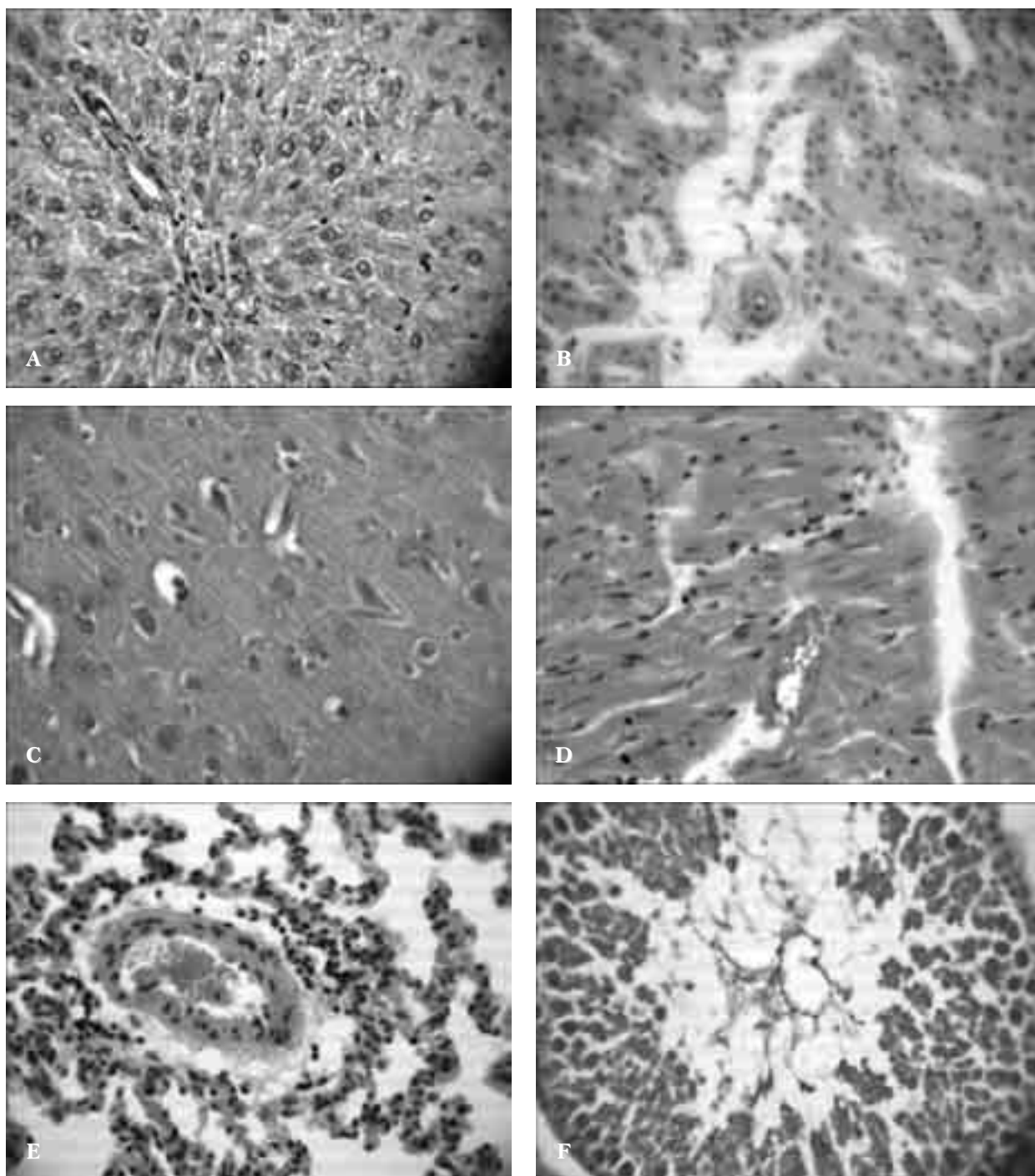
Бензодиазепины гематогенным путем попадают в головной мозг, молекулярный механизм центрального действия препаратов определяется взаимодействием молекул со специфическими бензодиазепиновыми рецепторами в субсинаптической мембране нейронов. В тканях головного мозга всех экспериментальных групп обнаружены диффузно-дистрофические изменения нейронов (нейронофагия), зональное выпадение отдельных нейронов, глиальные рубцы, гиперхроматоз части нейронов, пикноз отдельных ядер и рексис отдельных клеток. В тканях отмечались неравномерно выраженное полнокровие сосудов МЦР, признаки периваскулярного и перицеллюлярного отека. Отмечались признаки отека мягко-мозговых оболочек (рис., С). Оболочки мозга отечные, с резко выраженным полнокровием сосудов венозного и артериального типа. Воспалительных инфильтраций и других патологических изменений в оболочке не выявлено.

Расстройства функции сердечно-сосудистой системы могут быть связаны как с непосредственным токсическим действием на ее звенья, так и с нарушением деятельности других органов и систем. В строении сердца крыс, затравленных препаратами ряда 1,4-бензодиазепинов, прослеживались изменения различной степени выраженности. Кардиомиоциты тонкие, с подчеркнутой исчерченностью, с явлениями фрагментации и нечетко выраженных «лестничных изломов». На отдельных участках в миокарде встречаются зоны метаболического повреждения в виде метахромазии групп кардиомиоцитов, патологической извитости отдельных волокон и кариолизиса части ядер в отдельных волокнах. Межмышечные пространства несколько расширены с резко выраженным полнокровием сосудов микроциркуляторного русла (рис., D). Сосуды с утолщенными стенками за счет гипертрофии клеток мышечного слоя, единичной инфильтрации лимфоидными элементами. В просвете сосудов — скопление эритроцитов с признаками стаза и сладжа. Часть сосудов с явлениями вазодилатации и перивазальными кровоизлияниями.

В ткани легких встречалось неравномерно выраженное полнокровие сосудов МЦР с участками ателектазов и дисателектазов. Межальвеолярные перегородки утолщены за счет пролиферации гистиоцитарных элементов, расширения и полнокровия сосудов и лимфоцитарной инфильтрации серозного характера. В отдельных ацинусах отмечается наличие «гемморгических» отеков, затрагивающих до 2-3 ацинарных структур. На отдельных участках в части сегментов

Рисунок

Влияние затравки 1,4-бензодиазепинами на морфологические изменения тканей печени (А), почек (В), головного мозга (С), сердца (D), легких (Е) и яичка (F) крыс через 4 недели эксперимента. Окраска гематоксилин-эозином; $\times 20$. Световая микроскопия, «Nicon Eclipse E 200».



в просвете альвеол имелось значительное количество макрофагов (рис., Е). В периваскулярных пространствах — четко выраженный периваскулярный отек, умеренно выраженный фиброз; встречается очаговая лимфо-плазмоцитарная инфильтрация.

Бронхи — с неровной фестончатой поверхностью. Бронхиальный эпителий высокий, цилиндрический,

с бокаловидными клетками. В просвете бронхов — слизь, макрофаги и незначительное количество лимфоидных элементов. В стенке бронхов встречались умеренно выраженный фиброз, гиперплазия средней оболочки бронха, диффузно очаговая лимфоцитарная инфильтрация с формированием мелких фолликулоподобных структур. В перибронхиальных прос-

транстах — наличие признаков дезорганизации коллагена. Среди коллагеновых волокон встречаются клетки иммунной системы в виде зрелых лимфоидных элементов и немногочисленных эозинофилов.

Многие ксенобиотики могут вызвать временную или постоянную потерю способности к оплодотворению вследствие нарушения сперматогенеза, подвижности и транспорта сперматозоидов по протокам, консистенции спермы и т.д. В тканях яичка при отравлении алпразолом наблюдались признаки гиподисфункционального состояния (рис., F). Семенные канальцы различной формы, выстланы клетками сперматогенного эпителия, которые увеличены в размерах, с гиперхромными ядрами, формируют 2-3 ряда. Внутренний слой представлен клеточным некротическим детритом без признаков активного сперматогенеза и зрелых сперматозоидов, с белковым экссудатом. Между канальцев отмечено наличие соединительно-тканного прослойка с расширенными сосудами. Стенки сосудов утолщены, склерозированы. В части сосудов — явления ангиоспазма (фестончатый просвет, утолщенная базальная мембрана, гипертрофия медиального слоя).

В селезенке опытных крыс, переживших отравление бензодиазепинами, встречались крупные лимфоидные фолликулы с наличием светлых реактивных центров (лимфоидные элементы зрелого типа). Красная пульпа резко полнокровная. Капсула, фиброзные тяжи и сосуды утолщены, гиалинизированы.

В срезах слизистой желудка отмечалась диффузная лимфоцитарная инфильтрация. Слизистая не утолщена, желудочные валики тонкие, покровно-ямочный эпителий кубический, с оксифильной цитоплазмой и ровным апикальным краем. Стратификация слоев сохранена. Мышечный слой без воспалительной инфильтрации, пучки структурированные, четко прослеживаются.

Таким образом, в ходе эксперимента было выяснено, что, несмотря на то, что бензодиазепиновые соединения являются малотоксичными веществами,

при длительном поступлении в организм возможен риск развития производственно обусловленной патологии. Для бензодиазепинов характерна большая широта терапевтического действия (большая разница между эффективной дозой и дозой, вызывающей побочные эффекты). Однако известны случаи хронического отравления данными препаратами в клинической практике. У ряда пациентов, принимавших бензодиазепины в течение длительного времени, выявлялись нарушения функции печени, повышение активности печеночных трансаминаз и щелочной фосфатазы [13, 14]. Комплекс проведенных биохимических показателей характеризует риск развития производственно обусловленной патологии и может служить корректным признаком нарушений здоровья у работающих в синтезе бензодиазепинов. К таким показателям, обладающим не только высокой чувствительностью, но и диагностически значимой специфичностью и точностью, могут быть отнесены: активность АлАТ и АсАТ, концентрация мочевины, белков острой фазы, тимоловая проба сыворотки крови.

Патоморфологические исследования диагностируют возможность возникновения клинически значимых необратимых поражений гепаторенальной системы, нарушения репродуктивной функции. Поэтому необходимо свести к минимуму контакт с данными веществами на предприятиях фармацевтической промышленности. Полученные результаты согласуются с клиническими наблюдениями о возможности поражения печени при использовании амиодарона. Полученные сведения о токсичности изученных веществ могут быть использованы для контроля за качеством производственной среды с целью создания безопасных условий труда.

Результаты исследования легли в основу обоснования ОБУВ алпразола на уровне 0,1 мг/м³, диазепам на уровне 0,2 мг/м³, мезапам на уровне 0,3 мг/м³ и нозепам на уровне 1,0 мг/м³ в воздухе рабочей зоны, которые законодательно утверждены Минздравом РФ (ГН 2.2.5.1314-03 от 30.04.2003).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Барышников, И.И. Экологическая токсикология /И.И. Барышников, А.О. Лойт, М.Ф. Савченков. — Иркутск: Изд-во Иркутского ун-та, 1991. — 61 с.
2. Денисов, Э.И. Профессионально обусловленная заболеваемость: основы методологии /Э.И. Денисов, П.В. Чесалин //Медицина труда. — 2006. — № 8. — С. 5-10.
3. Профессиональный риск для здоровья работников: рук-во /под ред. Н.Ф. Измерова, Э.И. Денисова. — М.: Троянт, 2003. — 315 с.
4. Четвериков, В.П. Алпразолам в лечении пограничных нервно-психических расстройств /В.П. Четвериков //Врач. — 2003. — № 5. — С. 45-47.
5. Pollack, M.H. Optimizing pharmacotherapy of generalized anxiety disorder to achieve remission /M.H. Pollack //J. Clin. Psychiatry. — 2001. — V. 62, Suppl. 19. — P. 20-25.
6. Данилов, Д.С. Применение клозапина при лечении шизофрении /Д.С. Данилов. — М., Новокузнецк: Изд-во ОАО «Органика», 2010. — 48 с.
7. Точилон, В.А. Анксиолитики — недостающее звено в терапии психозов /В.А. Точилон //Психиатрия и психофармакотерапия. — 2006. — № 4. — С. 54-59.
8. Fedoroff, I.C. Psychological and pharmacological treatments of social phobia: a metaanalysis /I.C. Fedoroff, S. Taylor //J. Clin. Psychopharmacol. — 2001. — V. 21, N 3. — P. 311-324.
9. Горохова, Л.Г. Состояние биохимического профиля сыворотки крови как маркер интоксикации бензодиазепиновыми соединениями /Л.Г. Горохова //Здравоохр. Кыргызстана. — 2011. — № 2. — С. 263-266.
10. Коржевский, Д.Э. Краткое изложение основ гистологической техники для врачей и лаборантов-гистологов /Д.Э. Коржевский. — СПб.: «Кроф», 2005. — 48 с.
11. Илюкевич, Г.В. Ферропротеины как маркеры системного воспалительного ответа при остром распространенном перитоните /Г.В. Илюкевич, Л.А. Смирнова //Весті НАН Беларусі. Сер. мед-біял.наук. — 2002. — № 2. — С. 23-25.

12. Арутюнян, А.В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: метод. реком. /А.В. Арутюнян, Е.Е. Дубинина, Н.Н. Зыбина. – СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000. – 104 с.
13. Аведисова, А.С. Длительное применение бензодиазепиновых транквилизаторов: польза или вред? (обзор литературы) /А.С. Аведисова, Д.В. Ястребов //Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 68-72.
14. Ястребов, Д.В. Алпразолам сегодня: 30 лет дискуссии об индивидуальных показаниях и безопасности //Психиатрия и психофармакотерапия. – 2012. – № 1(14). – С. 62-68.

