

Характеристика общепатологических процессов в легких при отравлении баклофеном

О. Л. Романова^{1,2*}, Д. В. Сундуков², М. А. Голубев³, М. Л. Благодрагов¹, А. В. Ершов^{2,4}

¹ Российский университет дружбы народов,
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

³ Корпорация «Медицинские электронные данные»,
Россия, 107045, г. Москва, Сретенский тупик, д. 4

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России,
Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Lung Histopathology in Baclofen Intoxication

Olga L. Romanova^{1,2*}, Dmitry V. Sundukov¹, Mikhail A. Golubev³,
Mikhail L. Blagoravov¹, Anton V. Ershov^{2,4}

¹ Peoples' Friendship University of Russia,
6 Miklukho-Maclaya Str., 117198 Moscow, Russia

² V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

³ Corporation «Medical electronic data»,
4 Sretensky tupik, Moscow 107045, Russia

⁴ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia,
8 Trubetskaya Str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia

Для цитирования: О. Л. Романова, Д. В. Сундуков, М. А. Голубев, М. Л. Благодрагов, А. В. Ершов. Характеристика общепатологических процессов в легких при отравлении баклофеном. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (2): 37–44. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-2-37-44> [На русск. и англ.]

For citation: Olga L. Romanova, Dmitry V. Sundukov, Mikhail A. Golubev, Mikhail L. Blagoravov, Anton V. Ershov. Lung Histopathology in Baclofen Intoxication. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2021; 17 (2): 37–44. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-2-37-44> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Цель исследования. Качественная и количественная оценка гистоморфологических изменений в легких при острых отравлениях баклофеном и его комбинацией в той же дозе с этанолом через 3 часа после отравления.

Материалы и методы. Эксперимент проводили на 15 крысах-самцах линии Wistar массой 290–350 г. и возрастом 20 недель. Животных распределили на 3 группы по 5 животных: контрольная группа — интактные крысы; 1-я группа — крысы, получавшие баклофен в виде монопрепарата; 2-я группа — крысы, получавшие комбинацию баклофена и этанола.

Баклофен вводили перорально в дозе 85 мг/кг массы животного под наркозом (хлоролаза), 40% этанол в дозе 7 мл/кг массы животного вводили с той же дозой баклофена перорально. Животных всех групп выводили из эксперимента через 3 часа путем передозировки наркоза. Образцы ткани легких исследовали методом световой микроскопии с использованием видеосистемы при увеличении $\times 400$. Оценивали следующие гистологические признаки: нарушение кровообращения (полнокровие капилляров и венул, кровоизлияния в межальвеолярные перегородки, кровоизлияния в альвеолы, сладж), наличие ателектазов и дистелектазов, эмфиземы, клеточной реакции (увеличение числа лейкоцитов на территории межальвеолярных перегородок), утолщение межальвеолярных перегородок за счет отека, слущивание эпителия в просвет бронхов. Измеряли диаметр альвеол и толщину межальвеолярных перегородок.

Результаты. Через 3 часа после введения баклофена в легких выявили нарушение кровообращения (полнокровие венул и капилляров, кровоизлияния в межальвеолярные перегородки, сладж), появление эмфиземы, ателектазов и дистелектазов и клеточную реакцию (инфильтрация межальвеолярных перегородок лейкоцитами). Во 2-й группе животных через 3 часа обнаружили нарушение кровообращения (полнокровие венул и капилляров, сладжа), эмфизему, ателектазы и дистелектазы, клеточную реакцию (инфильтрация лейкоцитами), а также секрет в просвете бронхиол. В 1-й группе,

Адрес для корреспонденции:

*Ольга Леонидовна Романова
E-mail: olgpharm@yandex.ru

Correspondence to:

*Olga L. Romanova
E-mail: olgpharm@yandex.ru

диаметр альвеол был статистически значимо больше, чем в контрольной и 2-й группах, а толщина межальвеолярных перегородок, напротив, меньше. Во 2-й группе диаметр альвеол был статистически значимо меньше, чем в 1-й группе, но больше, чем в контрольной. Толщина межальвеолярных перегородок во 2-й группе была статистически значимо больше, чем в контрольной и 1-й группах.

Заключение. При введении баклофена и его комбинации с этанолом в легких развивается комплекс общепатологических процессов: расстройство кровообращения (венулярное и капиллярное полнокровие, сладж), повышение проницаемости сосудов в условиях развивающейся гипоксии, инфильтрация межальвеолярных перегородок лейкоцитами. Морфологические изменения могут быть использованы для оценки степени выраженности общепатологических процессов при отравлении баклофеном и его сочетанием с этанолом и установления условий его действия (монопрепарат, комбинация с этанолом).

Ключевые слова: баклофен; легкие; гистоморфологические изменения; отравление

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Summary

The aim of the study: to assess the lung histopathology in acute intoxication with baclofen alone and its combination with alcohol (in the same dose) 3 hours after the ingestion.

Materials and methods. The study was performed on 15 male Wistar rats weighing 290–350 g and aged 20 weeks. The animals were divided into 3 groups, 5 animals each: control group that included intact rats; Group 1 composed of rats received baclofen alone; Group 2 that included rats received a combination of baclofen and ethanol. Baclofen was administered orally at a dose of 85 mg/kg animal weight under anesthesia (chloralose), and 40% ethanol, 7 ml/kg animal weight, was orally administered along with baclofen at the same dose. Animals of all groups were sacrificed after 3 hours by overdosing anesthetic agent. Lung tissue samples were examined by light microscopy using a video system at $\times 400$ magnification. The following histological characteristics were evaluated: circulatory disorders (engorged capillaries and venules, hemorrhages in interalveolar septa and alveoli, sludge), atelectasis (including partial), emphysema, cellular response (increased WBCs in the interalveolar septal area), thickening of interalveolar septa due to edema, epithelial desquamation into bronchial lumen. The diameter of alveoli and thickness of interalveolar septa were measured.

Results. Three hours after the baclofen administration, circulatory disorders in the lungs (engorged venules and capillaries, hemorrhages in the interalveolar septa, sludge), emphysema, atelectasis (complete and partial) as well as cellular response (leucocyte infiltration of interalveolar septa) were detected. In the Group 2, baclofen resulted in circulatory disorders (engorged venules and capillaries, sludge), emphysema, atelectasis (complete and incomplete), cellular response (infiltration with leukocytes), as well as fluid in the lumen of bronchioles. In Group 1, the alveolar diameter was significantly larger than in the control group and Group 2, while the thickness of the interalveolar septa was lower. In group 2, alveolar diameter was significantly less than in group 1, but still greater than in the control group. The thickness of the interalveolar septa in group 2 was significantly greater than in the control group and group 1.

Conclusion. After administration of baclofen alone and in combination with ethanol, the following alterations were found in the lungs: circulation disorders (venular and capillary engorgement, sludge), increased vascular permeability because of developing hypoxia, leukocyte infiltration of interalveolar septa. The monitoring of morphological alterations may aid in evaluating the severity of pathological processes in intoxication with baclofen alone and in combination with ethanol and in determining the method of intoxication (baclofen alone or in combination with ethanol).

Keywords: baclofen; lungs; histopathological changes; intoxication

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

DOI:10.15360/1813-9779-2021-2-37-44

Введение

Отравления стабильно занимают одну из ведущих позиций в структуре насильственной смерти [1–5].

В последнее время отмечают большое число отравлений миорелаксантом баклофеном (торговые названия — лиорезал, баклосан). С химической точки зрения этот препарат не имеет сходства с другими миорелаксантами и представляет собой бета-р-хлорфенильное производное одного из тор-

Introduction

Intoxications have consistently held one of the leading positions among violent death causes [1–5].

Recently, many poisonings with the muscle relaxant baclofen have been reported. This drug is chemically different from other muscle relaxants and represents a beta-p-chlorophenyl derivative of an inhibitory neurotransmitter GABA (gamma-aminobutyric acid) [6–8].

Baclofen has a strong psychoactive effect and can be abused by mostly young drug addicts [9–11].

мозжных нейромедиаторов — ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты) [6–8].

Баклофен обладает выраженным психоактивным эффектом и может являться объектом злоупотребления у наркозависимых лиц преимущественно молодого возраста [9–11].

Баклофен достаточно широко применяется в клинической практике [12]. В пероральной форме этот препарата показан пациентам с рассеянным склерозом, выраженной мышечной спастичностью, а также при различных заболеваниях спинного мозга (опухоли, инфекционные заболевания, травмы, острые нарушения мозгового кровообращения). В ряде исследований показано, что баклофен эффективен при лечении пациентов, страдающих алкоголизмом [13–23] и ДЦП [24–25].

Механизм действия баклофена остается не до конца выясненным. Показано, что баклофен угнетает моносинаптические и полисинаптические рефлексы, снижает возбудимость гамма-мотонейронов, что обуславливает его миорелаксирующее действие [25].

Применение баклофена сопряжено с высоким риском развития побочных реакций. При его применении даже в терапевтических дозах возможно возникновение визуальных и слуховых галлюцинаций, развитие тревожности и эмоциональной лабильности; нарушение функции сердечно-сосудистой системы, резкое снижение АД вплоть до коллапса, нарушение работы ЖКТ (изжога, снижение перистальтики, тошнота, рвота), диплопия, сонливость, апатия, мигрень; снижение аппетита. Иногда при лечении баклофеном возможно увеличение массы тела. При длительном применении баклофен может оказывать гепатотоксическое действие [7, 8].

Острые отравления баклофеном могут быть как следствием случайной передозировки, так и суицидального поведения и криминальных действий. Такие интоксикации могут сопровождаться бессонницей, спутанностью сознания, комой [26] и нарушением дыхания, головокружением, тревожностью, появлением галлюцинаций и тахикардии [27], гиперсаливации, тошноты, рвоты, диареи. Кроме того, возможно нарушение аккомодации, утрата корнеального рефлекса, мышечная гипотония, клонические судороги [28–29], гипорефлексия, арефлексия. Наблюдаются нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия, периферическая вазодилатация [30–31]. Специфический антидот при острых интоксикациях баклофеном отсутствует. При лечении таких отравлений рекомендована симптоматическая терапия (поддержание сердечно-сосудистой деятельности, ИВЛ).

До настоящего времени патогенез острых отравлений баклофеном остается изученным

Baclofen is widely used in clinical practice [12]. Its oral form is indicated for patients with multiple sclerosis, severe muscle spasticity, and various spinal cord diseases (tumors, infections, injuries, acute circulatory disorders). Several studies have shown that baclofen is effective in the treatment of patients with alcoholism [13–23] and cerebral palsy [24–25].

The mechanism of action of baclofen remains incompletely understood. Baclofen has been shown to inhibit monosynaptic and polysynaptic reflexes, reduce excitability of gamma-motoneurons, which underlies its myorelaxant effect [25].

The use of baclofen is associated with a high risk of adverse reactions. When using it even in therapeutic doses, visual and auditory hallucinations, as well as anxiety and emotional lability, cardiovascular dysfunction, a severe drop in BP up to collapse, GI disturbances (heartburn, reduced peristalsis, nausea, vomiting), diplopia, lethargy, fatigue, migraine, reduced appetite may occur. During treatment with baclofen, an increase in body weight may be observed. Under prolonged use, Baclofen possesses a hepatotoxic effect [7, 8].

Acute baclofen intoxication can result from accidental overdose as well as from suicidal behavior and criminal acts. Such intoxications may be accompanied by insomnia, confusion, coma [26] and respiratory disorders, dizziness, anxiety, hallucinations and tachyarrhythmia [27], hypersalivation, nausea, vomiting, diarrhea. Accommodation disorders, corneal reflex loss, muscle hypotonia, clonic convulsions [28–29], hyporeflexia, areflexia are also possible. Cardiovascular system disorders such as bradycardia, peripheral vasodilation can be observed [30–31]. There is no specific antidote in acute baclofen poisoning. Symptomatic therapy (cardiovascular support, mechanical ventilation if needed) is recommended in such cases.

Currently, the pathogenesis of acute baclofen poisoning remains insufficiently studied, mechanism of death is also not fully elucidated. As of today, the data on the results of studies detailing the therapeutic and toxic effects of Baclofen are fragmentary and presented in a few publications [32]. One of target organs in baclofen poisoning are lungs. Meanwhile, there are no data on lung histopathological changes in baclofen poisoning.

The aim of the study was to assess the histopathological changes in the lungs 3 hours after acute poisoning with baclofen and its combination at the same dose with ethanol in rats.

Materials and Methods

The experiment was performed on 15 male Wistar rats weighing 290–350 g and aged 20 weeks, divided into 3 groups (5 animals in each).

недостаточно, танатогенез в таких случаях также выяснен не до конца. На сегодня данные о результатах исследований, подробно раскрывающих терапевтические и токсические эффекты баклофена, разрознены и представлены отдельными работами [32]. Одним из органов-мишеней при отравлениях этим препаратом являются легкие. В то же время данные о морфологических изменениях в легких при отравлении Баклофеном отсутствуют.

Цель исследования — качественная и количественная оценка гистоморфологических изменений в легких при острых отравлениях баклофеном и его комбинацией в той же дозе с этанолом через 3 часа после отравления.

Материал и методы

Эксперимент проводили на 15 крысах-самцах линии Wistar массой 290–350 г. и возрастом 20 недель, распределенных на 3 группы (по 5 животных в каждой).

Содержание животных и работу с ними проводили в соответствии с приказом Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977 г. и Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18.03.1986 г.).

Баклофен и его комбинацию с этанолом вводили под общим наркозом (хлоролаза) через желудочный зонд.

Выделили следующие группы животных:

- контрольная ($n=5$) — животные, получавшие изотонический раствор NaCl из расчета 10 мл/кг, но не получавшие ни этанола, ни баклофена.
- 1-я группа ($n=5$) — животные, получавшие баклофен в дозе 85 мг/кг в изотоническом растворе NaCl, продолжительность эксперимента 3 часа.
- 2-я группа ($n=5$) — животные, получавшие баклофен в дозе 85 мг/кг в растворе 40% этанола из расчета 7 мл/кг, продолжительность эксперимента 3 часа.

После введения препаратов животных выводили из наркоза и оставляли в виварии в условиях свободного доступа к воде, но без пищи. Через 3 часа животных выводили из опыта путем передозировки наркоза.

Легкие фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. Изготавливали гистологические срезы толщиной 5 мкм, наносили на предметные стекла и окрашивали гематоксилином и эозином. Далее препараты исследовали методом световой микроскопии на микроскопе Nikon Eclipse E-400 с видеосистемой на основе камеры Watec 221S (Япония) при увеличении $\times 400$. Оценивали наличие следующих признаков: расстройства кровообращения (полнокровие капилляров и венул, кровоизлияния в межальвеолярные перегородки, кровоизлияния в альвеолы, наличие сладжа), наличие ателектазов и дистелектазов, эмфиземы, клеточной реакции (увеличение числа лейкоцитов на территории межальвеолярных перегородок), слушивания эпителия в просвет бронхов.

Для оценки значимости появления того или иного гистологического признака пользовались кри-

The animals were kept and handled in accordance with the Order of the Ministry of Public Health of the USSR No 755 of August 12, 1977 and the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for experiments or other scientific purposes (Strasbourg, March 18, 1986).

Baclofen and its combination with ethanol were administered under general anesthesia (chloralose) through a gastric tube.

The animals were divided into the following groups:

- control ($n=5$) which included animals that received normal saline 10 ml/kg and neither ethanol nor baclofen
- group 1 ($n=5$) comprising animals receiving baclofen 85 mg/kg in normal saline solution with the experiment duration of 3 hours
- group 2 ($n=5$) which consisted of animals receiving baclofen 85 mg/kg in ethanol 40% 7 ml/kg with the experiment duration of 3 hours.

After drug administration, the animals were recovered from anesthesia and left in the vivarium with free access to water, but without food. After 3 hours, the animals were sacrificed by overdosing with anesthetic.

Lungs were fixed in 10% neutral formalin and embedded in paraffin. Histological sections of 5 μm thickness were prepared, placed on slides and stained with hematoxylin and eosin. Then the preparations were examined by light microscopy using a Nikon Eclipse E-400 microscope with a video system based on a Watec 221S camera (Japan) at $\times 400$ magnification. The following signs were assessed: circulatory disorders (capillary and venular engorgement, hemorrhages in interalveolar septa, hemorrhages in alveoli, sludge), atelectasis (complete and partial), emphysema, cellular response (increased WBCs in interalveolar septa), epithelial desquamation in the bronchial lumen.

Fisher's criterion was used to assess the significance of a particular histological sign. The sign was considered significant if it was absent in one group and appeared in 4 or 5 cases in another.

Lung tissue morphometric study was performed. The diameter of alveoli and thickness of interalveolar septa were measured. Each histological specimen was studied in 10 vision fields. The results of morphometric study were processed using MS Excel and Statistica software. Arithmetic mean and standard deviation were calculated.

Results and Discussion

No histopathological changes in the lungs were noted in animals of the control group.

Three hours after administration of baclofen 85 mg/kg, circulatory disturbances (venular and capillary engorgement, sludge (Fig. 1, *a*), emphysema (Fig. 1, *b*), atelectasis (complete and incomplete), and cellular response (leucocyte infiltration of interalveolar septa), as well as thickening of interalveolar septa due to edema (Fig. 1, *c*) were considered significant.

In the lungs of Group 2 animals treated with a combination of baclofen 85 mg/kg and

терий Фишера. Появление признака считали значимым при его отсутствии в одной группе и появлении в 4 или 5 случаях в другой.

Провели морфометрическое исследование ткани легкого. Измеряли диаметр альвеол и толщину межальвеолярных перегородок. Каждый гистологический препарат изучали в 10 полях зрения. Результаты морфометрического исследования обрабатывали в программах MS Excel и Statistica. Рассчитывали среднее арифметическое и среднее квадратичное отклонение.

Результаты и обсуждение

У животных контрольной группы патологических изменений в легких не отметили.

Через 3 часа после введения баклофена (в дозе 85 мг/кг) статистически значимым считали наличие нарушений кровообращения (полнокровия венул и капилляров, сладжа (рис. 1, *a*), появления эмфиземы (рис. 1, *b*), ателектазов и дистелектазов и клеточную реакцию (инфильтрация межальвеолярных перегородок лейкоцитами), а также утолщения межальвеолярных перегородок за счет отека (рис. 1, *c*).

В легких животных 2-й группы, получавших комбинацию баклофена (в дозе 85 мг/кг) и этанола (7 мл/кг 40% этанола), статистически значимым считали наличие нарушений кровообращения (полнокровия венул и капилляров, сладжа), эмфиземы, ателектазов и дистелектазов, клеточной реакции (инфильтрацию лейкоцитами), а также наличие секрета в просвете бронхиол (рис. 2), чего не наблюдали в 1-й группе.

Результаты морфометрического исследования альвеол и межальвеолярных перегородок представили в таблице.

Из таблицы видно, что у крыс 1-й группы, получавших баклофен изолированно, диаметр альвеол был статистически значимо больше, чем в контрольной и 2-й группах, а толщина межальвеолярных перегородок, напротив, меньше.

У животных 2-й группы, получавших комбинацию баклофена и этанола, диаметр альвеол был статистически значимо больше, чем в контрольной группе, но меньше, чем в 1-й группе. Толщина межальвеолярных перегородок в этой группе была статистически значимо больше, чем в группе контроля и 1-й группе.

Известно, что баклофен не оказывает прямого токсического действия на бронхи и легкие. Тем не менее, он усиливает пресинаптическую блокаду нервных импульсов, берущих свое начало в спинном мозге. Это, в свою очередь, приводит к угнетению их передачи. В результате снижается напряжение мышц, в том числе и межреберных. Их чрезмерное расслабление может приводить к затруднению дыхания с

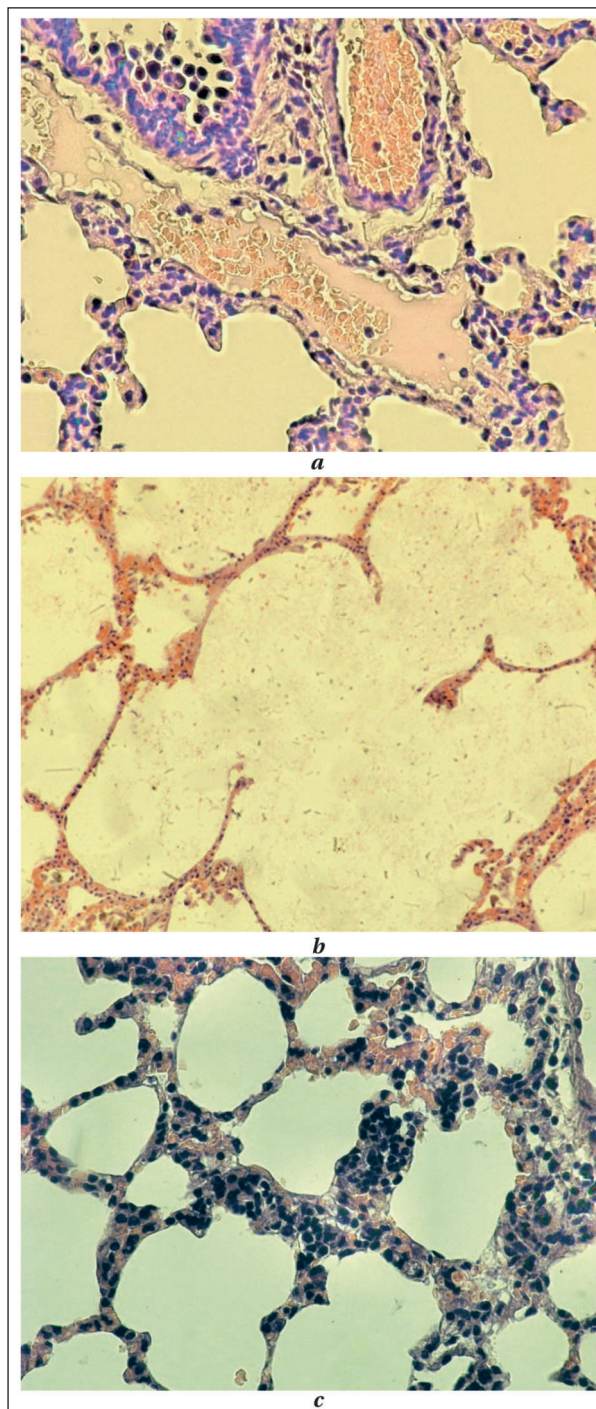


Рис. 1. Препарат легкого крысы 1-й группы (баклофен, 85 мг/кг).

Fig. 1. Rat lung specimen (animal from Group 1, baclofen, 85 mg/kg weight).

Note. *a* — sludge; *b* — emphysema, thin interalveolar septa in the emphysema area; *c* — interalveolar septa thickening due to edema, leucocyte infiltration of interalveolar septa. Magnification $\times 400$. Hematoxylin and eosin staining.

Примечание. *a* — сладж; *b* — эмфизема. Истончение межальвеолярных перегородок в зоне эмфиземы. *c* — утолщение межальвеолярных перегородок за счет отека. Инфильтрация межальвеолярных перегородок лейкоцитами. *a, b, c* — увеличение 400. Окрашивание гематоксилином и эозином.

**Диаметр альвеол и толщина межальвеолярных перегородок ($M \pm m$).
Alveolar diameter and interalveolar septa thickness ($M \pm m$).**

Parameter	Values in groups		
	Control	1	2
Alveolar diameter, μm	42.9 \pm 11.1	72.8 \pm 19.5*	49.0 \pm 16.4**
Interalveolar septa thickness, μm	7.72 \pm 2.08	4.36 \pm 1.11*	12.12 \pm 2.44**

Note. Considered statistically significant at $P < 0.01$: * — difference between Group 1 and the controls, Group 1 and Group 2; ** — difference between Group 2 and controls, Group 2 and Group 1.

Примечание. Values in groups — значения в группах; alveolar diameter — диаметр альвеол; interalveolar septa thickness — толщина межальвеолярных перегородок. Статистически значимо при $p < 0,01$: * — отличие 1-й группы от контрольной и 2-й групп; 1 и 2; ** — отличие 2-й группы от контрольной и 1-й групп.

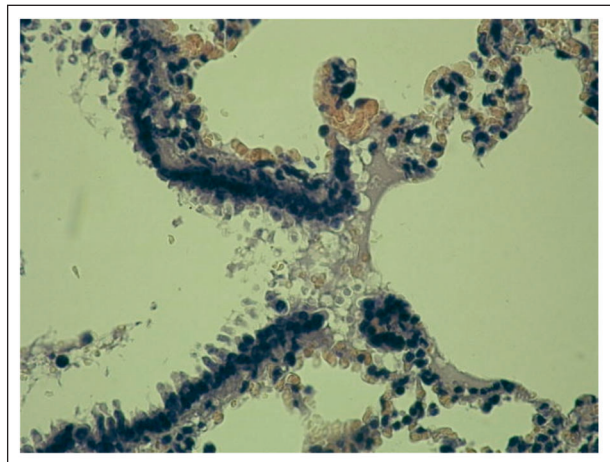


Рис. 2. Легкое крысы 2-й группы (баклофен, 85 мг/кг + 40% этанола 7 мл/кг).

Fig. 2. Rat lung specimen (animal from Group 2, baclofen 85 mg/kg + ethanol 40% 7 ml/kg).

Note. Fluid in the lumen of the bronchiole. Magnification x400. Hematoxylin and eosin staining.

Примечание. Секрет в просвете бронхиолы. Увеличение 400. Окрашивание гематоксилином и эозином.

последующим развитием гипоксии. Кроме того, особого внимания заслуживают эффекты от стимуляции ГАМК_A-рецепторов на гладкую мускулатуру бронхов и на легкие. Согласно данным литературы, агонисты ГАМК_A-рецепторов вызывают сокращение гладкой мускулатуры бронхов и бронхиол, что, в свою очередь, сопровождается спазмом и затруднением дыхания [33, 34]. Хотя баклофен и является селективным агонистом ГАМК_B-рецепторов, в высоких дозах он может вызывать стимуляцию и ГАМК_A-рецепторов. Подобный эффект мы наблюдали в обеих экспериментальных группах («баклофен» и «баклофен+этанол»). В легких подопытных животных обеих подопытных групп наблюдали эмфизему. У животных 2-й группы, получавших комбинацию баклофена и этанола, статистически значимо больше толщина межальвеолярных перегородок, что связано с большей выраженностью отека. Возникновение такого эффекта, возможно, связано с дополнительным влиянием этанола.

В условиях гипоксии повышается сосудисто-тканевая проницаемость. Кроме того, было

ethanol, 40% 7 ml/kg, circulatory disturbances (venular and capillary engorgement, sludge), emphysema, atelectasis (complete and incomplete), cellular response (leucocyte infiltration), as well as fluid in the bronchiolar lumen (Fig. 2) were considered significant, which was not observed in Group 1.

The results of morphometric study of alveoli and interalveolar septa are presented in the table.

The table shows that in Group 1, which received baclofen alone, the alveolar diameter was significantly greater than in the control group and Group 2, while the thickness of the interalveolar septa, by contrast, was less.

Group 2 animals receiving baclofen and ethanol combination had significantly larger alveolar diameter than in the control group, but smaller than in Group 1 which received only baclofen. The thickness of the interalveolar septa in this group was significantly greater than in the control group and Group 1 receiving baclofen.

Baclofen is known to have no direct toxic effect on the bronchi and lungs. However, it increases presynaptic blockade of nerve impulses originating in the spinal cord. This, in turn, inhibits their transmission. As a result, the tone of muscles, including the intercostal ones, decreases. Their excessive relaxation can lead to breathing difficulties followed by hypoxia. Besides, effects of GABA receptor stimulation on bronchial smooth muscles and lungs are worth special attention. According to the literature, GABA A receptor agonists cause contraction of bronchial and bronchiolar smooth muscles accompanied by spasm and breathing difficulties [33, 34]. Although baclofen is a selective agonist of GABA B receptors, it can also cause stimulation of GABA A receptors at high doses. This effect was observed in both experimental groups («baclofen» and «baclofen+ethanol»). Emphysema was observed in the lungs of the experimental animals in both groups. In Group 2, receiving a combination of baclofen and ethanol, the thickness of the interalveolar septa was significantly greater, which is associated with more severe edema. This effect could be due to the additional effect of ethanol.

показано, что сосудисто-тканевая проницаемость увеличивается при стимуляции ГАМК-рецепторов [35], что также подтверждается результатами наших экспериментов. Утолщение межальвеолярных перегородок за счет отека наблюдали в обеих экспериментальных группах.

Заключение

При введении баклофена и его комбинации с этанолом развивается комплекс общепатологических процессов в легких: расстройство кровообращения (венулярное и капиллярное полнокровие, сладж), повышение проницаемости сосудов в условиях развивающейся гипоксии, инфильтрация межальвеолярных перегородок лейкоцитами. Морфологические изменения могут быть использованы для оценки степени выраженности общепатологических процессов при отравлении баклофеном и его сочетанием с этанолом и установления условий его действия (монопрепарат, комбинация с этанолом).

Литература

1. Ливанов Г.А., Лодягин А.Н., Разина А.А., Глушков С.И., Иванова А.А., Волчкова Е.В., Батоцыренов Б.В. Благоприятный исход острого тяжелого отравления метадонном (клиническое наблюдение). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (5): 25–31. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-25-31
2. Романова О.Л., Сундуков Д.В., Голубев М.А., Благоднравов М.Л., Гошкоев В.В., Чурилов А.А. Патологические изменения в печени при острых отравлениях клозапином и его сочетанием с этанолом (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2019; 15 (2): 27–35. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-2-27-35
3. Кузнецов Б.В., Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В., Неженцева И.В., Баранов Д.В. Особенности клинического течения острых отравлений метадонном, осложненных развитием синдрома позиционного сдавления и системного рhabdomyоlisis. *Toxicol. vestnik*. 2015; 4: 38–43.
4. Ливанов Г.А., Лоладзе А.Т., Батоцыренов Б.В., Лодягин А.Н., Глушков С.И., Харитонов Т.В., Иванова А.А., Баранов Д.В., Антонова А.М. Острые отравления метадонном (дольфином) (обзор). *Общая реаниматология*. 2017; 13 (3): 48–63. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-48-63
5. Романова О.Л., Сундуков Д.В., Голубев А.М., Благоднравов М.Л. Морфологические изменения в зависимости от содержания клозапина и его метаболитов в легких и сыворотке крови (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (4): 44–51. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-4-44-51
6. Baclofen Monograph for Professionals. *Drugs.com*. American Society of Health-System Pharmacists. Retrieved 3 March 2019.
7. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. 17-е изд. М.: Новая волна; 2019: 73–74.
8. Product Information Clofen. *TGA eBusiness Services*. Millers Point, Australia: Alphapharm Pty Limited. 7 June 2017. Retrieved 15 August 2017
9. Дукова О.А., Покровский А.А., Мелентьев А.Б., Краснов Е.А., Суворова Е.В., Ефремов А.А. Смертельное отравление баклофеном. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2015; 58 (1): 35–39. DOI: 10.17116/sudmed201558135-39
10. Charifou Y., Martinet O., Jabot J., Gauzere B.A., Allyn J., Vandroux D. Baclofen Intoxication Cases in an Intensive Care Unit. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2016; 35 (2): 169–170. PMID: 26667597. DOI: 10.1016/j.accpm.2015.10.003
11. Moffat A.C., Osselton M.D., Widdop B. (eds.) Clarke's analysis of drugs and poisons. London: Pharm Press 2011.
12. Gablofen (Baclofen) FDA Full Prescribing Information. *US Food and Drug Administration*. Retrieved 2016-01-2
13. Reynaud M., Aubin H-J., Trinquet F., Zakine B., Dano C., Dematteis M., Trojak B., Paille F., Detilleux M. A randomized, placebo-controlled study of high-dose baclofen in alcohol-dependent patients—the ALPADIR study. *Alcohol Alcohol*. 2017; 52: 439–446. PMID: 28525555. DOI: 10.1093/alcalc/agg030
14. Rigal L., Legay Hoang L., Alexandre-Dubroeuq C., Pinot J., Le Jeunne C., Jaury P. Tolerability of high-dose baclofen in the treatment of patients with alcohol disorders: a retrospective study. *Alcohol Alcohol*. 2015; 50: 551–557. DOI: 10.1093/alcalc/avg052

Under hypoxia, vascular and tissue permeability increases. Moreover, the vascular and tissue permeability has been shown to increase under the stimulation of GABA A receptors [35], which is also confirmed by our results. Edema-associated thickening of the interalveolar septa was observed in both experimental groups.

Conclusion

After administration of baclofen, alone or in a combination with ethanol, histopathological alterations that included circulatory disorders (venular and capillary congestion, sludge), increased vascular permeability in the context of hypoxia, leukocyte infiltration of inter-alveolar septa, developed in the lungs. Morphological alterations monitoring may aid to assess the severity of pathological changes due to baclofen intoxication alone or in combination with ethanol and identify the method of poisoning (baclofen alone or in combination with ethanol).

References

1. Livanov G.A., Lodyagin A.N., Razina A.A., Glushkov S.I., Ivanova A.A., Volchkova E.V., Batotsyrenov B.V. Favorable Outcome of Severe Acute Methadone Poisoning (Clinical Case). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2018; 14 (5): 25–31 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-25-31
2. Romanova O.L., Sudukov D.V., Golubev M.A., Blagonravov M.L., Goshkoev V.V., Churilov A.A. Pathologic Changes in the Liver During Acute Exposure to Clozapine and Its Combination with Ethanol (Experimental Study). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2019; 15 (2): 27–35 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-2-27-35
3. Kuznetsov B.V., Lodyagin A.N., Batotsyrenov B.V., Nezhentseva I.V., Baranov D.V. Features of the clinical course of acute methadone poisoning complicated by the development of positional compression syndrome and systemic rhabdomyolysis. *Toxicol. vestnik*. 2015; 4: 38–43 [In Russ.].
4. Livanov G.A., Loladze A.T., Batotsyrenov B.V., Lodyagin A.N., Glushkov S.I., Kharitonova T.V., Ivanova A.A., Baranov D.V., Antonova A.M. Acute Poisoning with Methadone (Dolphin) (Review). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2017; 13 (3): 48–63 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-48-63
5. Romanova O.L., Sudukov D.V., Golubev A.M., Blagonravov M.L. Morphological Changes Depending on the Content of Clozapine and its Metabolites in the Lungs and Serum (Experimental Study). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2018; 14 (4): 44–51 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-4-44-51
6. Baclofen Monograph for Professionals. *Drugs.com*. American Society of Health-System Pharmacists. Retrieved 3 March 2019.
7. *Mashkovsky M.D.* Medicinal products. 17th ed. Moscow: Novaya volna= New Wave; 2019: 73–74 [In Russ.].
8. Product Information Clofen. *TGA eBusiness Services*. Millers Point, Australia: Alphapharm Pty Limited. 7 June 2017. Retrieved 15 August 2017
9. Dukova O.A., Pokrovsky A.A., Melentyev A.B., Krasnov E.A., Suvorova E.V., Efremov A.A. Lethal poisoning with baclofen. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza=Forensic medical expertise*. 2015; 58 (1): 35–39 [In Russ.]. DOI: 10.17116/sudmed201558135-39
10. Charifou Y., Martinet O., Jabot J., Gauzere B.A., Allyn J., Vandroux D. Baclofen Intoxication Cases in an Intensive Care Unit. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2016; 35 (2): 169–170. PMID: 26667597. DOI: 10.1016/j.accpm.2015.10.003
11. Moffat A.C., Osselton M.D., Widdop B. (eds.) Clarke's analysis of drugs and poisons. London: Pharm Press 2011.
12. Gablofen (Baclofen) FDA Full Prescribing Information. *US Food and Drug Administration*. Retrieved 2016-01-2
13. Reynaud M., Aubin H-J., Trinquet F., Zakine B., Dano C., Dematteis M., Trojak B., Paille F., Detilleux M. A randomized, placebo-controlled study of high-dose baclofen in alcohol-dependent patients—the ALPADIR study. *Alcohol Alcohol*. 2017; 52: 439–446. PMID: 28525555. DOI: 10.1093/alcalc/agg030
14. Rigal L., Legay Hoang L., Alexandre-Dubroeuq C., Pinot J., Le Jeunne C., Jaury P. Tolerability of high-dose baclofen in the treatment of patients with alcohol disorders: a retrospective study. *Alcohol Alcohol*. 2015; 50: 551–557. DOI: 10.1093/alcalc/avg052

15. Léger M, Brunet M, Le Roux G, Lerolle N, Boels D. Baclofen self-poisoning in the era of changing indication: multicentric reports to a French poison control centre. *Alcohol Alcohol*. 2017; 52: 665–670. DOI: 10.1093/alcalc/axg072
16. Müller C.A., Geisel O., Pelz P., Higl V., Krüger J., Stickel A., Beck A., Wernecke K.D., Hellweg R., Heinz A. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015; 25: 1167–1177. PMID: 26048580. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.04.002
17. Franchitto N, De Haro L, Péliissier F. Focusing solely on the effect of the medication without taking a holistic view of the patient does not seem very constructive. *Clin Toxicol*. 2018; 56: 309. DOI: 10.1080/15563650.2017.1373781
18. Beck A, Pelz P, Lorenz R.C., Charlet K., Geisel O., Heinz A., Wüstenberg T., Müller C.A. Effects of High-Dose Baclofen on Cue Reactivity in Alcohol Dependence: A Randomized, Placebo-Controlled pharmac-fMRI Study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018; 28 (11): 1206–1216. PMID: 30217552. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2018.08.507
19. Girish K., Vikram Reddy K., Pandit L.V., Pundarikaksha H.P., Vijendra R., Vasundara K., Manjunatha R., Nagraj M., Shruithi R. A randomized, open-label, standard controlled, parallel group study of efficacy and safety of baclofen, and chlordiazepoxide in uncomplicated alcohol withdrawal syndrome. *Biomed J*. 2016; 39 (1): 72–80. DOI: 10.1016/j.bj.2015.09.002. PMID: 27105601 PMCID: PMC6138810
20. Schiess M.C., Eldabe S., Konrad P., Molus L., Spencer R., Stromberg K., Weaver T., Punkett R. Intrathecal Baclofen for Severe Spasticity: Longitudinal Data From the Product Surveillance Registry. *Neuromodulation*. 2020 Jan 27. DOI: 10.1111/ner.13097. [Epub ahead of print]. PMID: 31989725
21. Simon N., Franchitto N., Rolland B. Pharmacokinetic Studies of Baclofen Are Not Sufficient to Establish an Optimized Dosage for Management of Alcohol Disorder. *Front Psychiatry*. 2018; 9: 485. PMID: 30349489 PMCID: PMC6186984. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00485
22. van den Brink W. Baclofen: A Game Changer in the Treatment of Alcohol Dependence. *Alcohol Alcohol*. 2020 Feb 7; 55 (1): 46–47. DOI: 10.1093/alcalc/azg085. PMID: 32031207
23. Крупицкий Е.М., Рыбакова К.В., Киселев А.С., Алексеева Ю.В., Бернцев В.А., Чехлаты Е.И., Зубова Е.Ю., Попов Ю.В., Незнанов Н.Г. Эффективность и безопасность применения баклофена в терапии алкогольной зависимости (двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое пилотное исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 115 (6): 53–62. DOI: 10.17116/jnevro20151156153-62
24. McLaughlin M.J., He Y., Brunstrom-Hernandez J., Thio L.L., Carleton B.C., Ross C.J.D., Gaedigk A., Lewandowski A., Dai H., Jusko W.J., Leeder J.S. Response in Children With Cerebral Palsy. *PM R*. 2018; 10 (3): 235–243. DOI: 10.1016/j.pmrj.2017.08.441.
25. Navarrete-Opazo A.A., Gonzalez W., Nahuelhual P. Effectiveness of Oral Baclofen in the Treatment of Spasticity in Children and Adolescents With Cerebral Palsy. *Arch Phys Med Rehabil* 2016; 97 (4): 604–618. DOI: 10.1016/j.apmr.2015.08.417. PMID: 26321489
26. Ostermann M.E., Young B., Sibbald W.J., Nicole M.W. Coma mimicking brain death following baclofen overdose. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1144–1146. PMID: 11030173. DOI: 10.1007/s001340051330
27. Roberge R.J., Martin T.G., Hodgman M., Benitez J.G., Brunswick J.E. Supraventricular tachyarrhythmia associated with baclofen overdose. *ClinToxicol* 1994; 32: 291–297. PMID: 8007036. DOI: 10.3109/15563659409017961
28. Rolland B., Deheul S., Danel T., Bordet R., Cottencin O. A case of de novo seizures following a probable interaction of high-dose baclofen with alcohol. *Alcohol Alcohol*. 2012; 47 (5): 577–580. PMID: 22753796. DOI: 10.1093/alcalc/ags076
29. Katal R., Samkutty D., Muzammil S.M., Saucedo S. Baclofen toxicity presenting as myoclonic status epilepticus. *Neurol Clin Pract*. 2019 Dec; 9 (6): 516–518. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000686. PMID: 32042496
30. de Witte L.D., Dekker D., Veraart J., Kromkamp M., Kaasjager K. Aggression and Restlessness Following Baclofen Overdose: The Narrow Line Between Intoxication and Withdrawal Symptoms. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2016; 160: A9604 [Article in Dutch]. PMID: 27484417
31. Wolf M.E., Mosnaim A.D. Baclofen-induced manic symptoms: case report and systematic review. *Psychosomatics* (2017) 58: 94. DOI: 10.1016/j.psych.2016.08.004
32. Issa S.Y., Hafez E.M., El-Banna A.S., Abdel Rahman S.M., AlMazroua M.K., El-Hamd M.A. Baclofen Systemic Toxicity: Experimental Histopathological and Biochemical Study. *Hum Exp Toxicol*. 2018; 37 (4): 431–441. PMID: 28565970. DOI: 10.1177/0960327117712369
33. Chapman R.W., Hey J.A., Rizzo C.A., Bolser D.C. GABAB receptors in the lung. *Trends in pharmacological sciences*. 1993; 14 (1): 26–29. PMID: 8382886
34. Mizuta K., Xu D., Pan Y., Comas G., Sonett J.R., Zhang Y., Panettieri Jr. R.A., Yang J., Emala Sr C.W. GABAA receptors are expressed and facilitate relaxation in airway smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008; 294 (6): L1206–16. PMID: 18408071
35. Denora N., Laquintana V., Lopedota A., Serra M., Dazzi L., Biggio G., Pal D., Mitra A.K., Latrofa A., Trapani G., Liso G. Novel L-Dopa and dopamine prodrugs containing a 2-phenyl-imidazopyridine moiety. *Pharm Res*. 2007; 24 (7): 1309–24. PMID: 17404814
15. Léger M, Brunet M, Le Roux G, Lerolle N, Boels D. Baclofen self-poisoning in the era of changing indication: multicentric reports to a French poison control centre. *Alcohol Alcohol*. 2017; 52: 665–670. DOI: 10.1093/alcalc/axg072
16. Müller C.A., Geisel O., Pelz P., Higl V., Krüger J., Stickel A., Beck A., Wernecke K.D., Hellweg R., Heinz A. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015; 25: 1167–1177. PMID: 26048580. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.04.002
17. Franchitto N, De Haro L, Péliissier F. Focusing solely on the effect of the medication without taking a holistic view of the patient does not seem very constructive. *Clin Toxicol*. 2018; 56: 309. DOI: 10.1080/15563650.2017.1373781
18. Beck A, Pelz P, Lorenz R.C., Charlet K., Geisel O., Heinz A., Wüstenberg T., Müller C.A. Effects of High-Dose Baclofen on Cue Reactivity in Alcohol Dependence: A Randomized, Placebo-Controlled pharmac-fMRI Study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018; 28 (11): 1206–1216. PMID: 30217552. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2018.08.507
19. Girish K., Vikram Reddy K., Pandit L.V., Pundarikaksha H.P., Vijendra R., Vasundara K., Manjunatha R., Nagraj M., Shruithi R. A randomized, open-label, standard controlled, parallel group study of efficacy and safety of baclofen, and chlordiazepoxide in uncomplicated alcohol withdrawal syndrome. *Biomed J*. 2016; 39 (1): 72–80. DOI: 10.1016/j.bj.2015.09.002. PMID: 27105601 PMCID: PMC6138810
20. Schiess M.C., Eldabe S., Konrad P., Molus L., Spencer R., Stromberg K., Weaver T., Punkett R. Intrathecal Baclofen for Severe Spasticity: Longitudinal Data From the Product Surveillance Registry. *Neuromodulation*. 2020 Jan 27. DOI: 10.1111/ner.13097. [Epub ahead of print]. PMID: 31989725
21. Simon N., Franchitto N., Rolland B. Pharmacokinetic Studies of Baclofen Are Not Sufficient to Establish an Optimized Dosage for Management of Alcohol Disorder. *Front Psychiatry*. 2018; 9: 485. PMID: 30349489 PMCID: PMC6186984. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00485
22. van den Brink W. Baclofen: A Game Changer in the Treatment of Alcohol Dependence. *Alcohol Alcohol*. 2020 Feb 7; 55 (1): 46–47. DOI: 10.1093/alcalc/azg085. PMID: 32031207
23. Krupitsky E.M., Rybakova K.V., Kiselev A.S., Alekseeva Yu.V., Bernitsev V.A., Chehlaty E.I., Zubova E.Yu., Popov Yu.V., Neznanov N.G. Efficacy and safety of baclofen in the treatment of alcohol dependence (double-blind randomized placebo-controlled pilot study). *Journal Neurologii I psikiatrii im S.S. Korsakova*. 2015; 115 (6): 53–62. DOI: 10.17116/jnevro20151156153-62
24. McLaughlin M.J., He Y., Brunstrom-Hernandez J., Thio L.L., Carleton B.C., Ross C.J.D., Gaedigk A., Lewandowski A., Dai H., Jusko W.J., Leeder J.S. Response in Children With Cerebral Palsy. *PM R*. 2018; 10 (3): 235–243. DOI: 10.1016/j.pmrj.2017.08.441.
25. Navarrete-Opazo A.A., Gonzalez W., Nahuelhual P. Effectiveness of Oral Baclofen in the Treatment of Spasticity in Children and Adolescents With Cerebral Palsy. *Arch Phys Med Rehabil* 2016; 97 (4): 604–618. DOI: 10.1016/j.apmr.2015.08.417. PMID: 26321489
26. Ostermann M.E., Young B., Sibbald W.J., Nicole M.W. Coma mimicking brain death following baclofen overdose. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1144–1146. PMID: 11030173. DOI: 10.1007/s001340051330
27. Roberge R.J., Martin T.G., Hodgman M., Benitez J.G., Brunswick J.E. Supraventricular tachyarrhythmia associated with baclofen overdose. *ClinToxicol* 1994; 32: 291–297. PMID: 8007036. DOI: 10.3109/15563659409017961
28. Rolland B., Deheul S., Danel T., Bordet R., Cottencin O. A case of de novo seizures following a probable interaction of high-dose baclofen with alcohol. *Alcohol Alcohol*. 2012; 47 (5): 577–580. PMID: 22753796. DOI: 10.1093/alcalc/ags076
29. Katal R., Samkutty D., Muzammil S.M., Saucedo S. Baclofen toxicity presenting as myoclonic status epilepticus. *Neurol Clin Pract*. 2019 Dec; 9 (6): 516–518. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000686. PMID: 32042496
30. de Witte L.D., Dekker D., Veraart J., Kromkamp M., Kaasjager K. Aggression and Restlessness Following Baclofen Overdose: The Narrow Line Between Intoxication and Withdrawal Symptoms. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2016; 160: A9604 [Article in Dutch]. PMID: 27484417
31. Wolf M.E., Mosnaim A.D. Baclofen-induced manic symptoms: case report and systematic review. *Psychosomatics* (2017) 58: 94. DOI: 10.1016/j.psych.2016.08.004
32. Issa S.Y., Hafez E.M., El-Banna A.S., Abdel Rahman S.M., AlMazroua M.K., El-Hamd M.A. Baclofen Systemic Toxicity: Experimental Histopathological and Biochemical Study. *Hum Exp Toxicol*. 2018; 37 (4): 431–441. PMID: 28565970. DOI: 10.1177/0960327117712369
33. Chapman R.W., Hey J.A., Rizzo C.A., Bolser D.C. GABAB receptors in the lung. *Trends in pharmacological sciences*. 1993; 14 (1): 26–29. PMID: 8382886
34. Mizuta K., Xu D., Pan Y., Comas G., Sonett J.R., Zhang Y., Panettieri Jr. R.A., Yang J., Emala Sr C.W. GABAA receptors are expressed and facilitate relaxation in airway smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008; 294 (6): L1206–16. PMID: 18408071
35. Denora N., Laquintana V., Lopedota A., Serra M., Dazzi L., Biggio G., Pal D., Mitra A.K., Latrofa A., Trapani G., Liso G. Novel L-Dopa and dopamine prodrugs containing a 2-phenyl-imidazopyridine moiety. *Pharm Res*. 2007; 24 (7): 1309–1324. PMID: 17404814

Поступила 17.05.20

Received 17.05.20