

Динамика гистологических изменений в легких при отравлении баклофеном и его комбинацией с этанолом (экспериментальное исследование)

О. Л. Романова^{1,2*}, М. Л. Благодоров¹, П. Г. Джувалыков^{1,2},
В. И. Торшин¹, А. В. Ершов³, Е. Х. Баринов¹

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

² НИИ морфологии человека им. акад. А. П. Авцына Российского научного центра хирургии им. акад. Б. В. Петровского
Россия, 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3.

³ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского
Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Для цитирования: О. Л. Романова, М. Л. Благодоров, П. Г. Джувалыков, В. И. Торшин, А. В. Ершов, Е. Х. Баринов. Динамика гистологических изменений в легких при отравлении баклофеном и его комбинацией с этанолом. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (5): 53–58. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-5-2337> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: О. Л. Романова, olgpharm@yandex.ru

Резюме

Цель исследования: оценить динамику гистологических изменений в легких при отравлении баклофеном либо сочетанием баклофена с этанолом.

Материалы и методы. Эксперимент провели на 35 крысах-самцах линии Wistar массой 290–350 г. и возрастом 20 недель. Животных распределили на 7 равных групп ($n=5$), препараты вводили через назогастральный зонд: 1-я, 3-я и 5-я группы — крысы, получавшие баклофен в виде монопрепарата в дозе 85 мг/кг; 2-я, 4-я и 6-я группы — крысы, получавшие баклофен в той же дозе и этанол из расчета 7 мл/кг 40 % об. этанола, контрольная группа — крысы, не получавшие ни баклофена, ни этанола. Животных всех групп выводили из эксперимента путем смещения шейных позвонков под наркозом (хлоролаза) через 3 ч (группы 1, 2), через 4,5 ч (группы 3, 4) и через 24 ч (группы 5, 6 и контрольная). Образцы ткани легких исследовали методом световой микроскопии. Для множественного сравнения между группами использовали непараметрический критерий Краскела–Уоллиса, для попарного сравнения — непараметрический критерий Манна–Уитни с учетом поправки Бонферони.

Результаты. В легких крыс контрольной группы патологических изменений не отмечали. При изолированном введении баклофена, или его комбинации с этанолом развились расстройства кровообращения (венулярное и капиллярное полнокровие, кровоизлияния в межальвеолярные перегородки (МАП), альвеолы, «сладж»-феномен), эмфизема, ателектазы и дистелектазы, развивался отек. Толщина МАП во всех экспериментальных группах отличалась от контроля. Критерий Краскела–Уоллиса подтвердил наличие отличий: $H=748$, $p=0,00001$. При этом толщина МАП в группе 1 была на 44,2% ($p=0,00052$) ниже, чем в группе контроля, а в остальных группах — наоборот — выше: в группе 2 — на 57,6% ($p=0,00038$), в группе 3 — на 99% ($p=0,00001$), в группе 4 — в 2,2 раза ($p=0,00001$), в группе 5 — в 2,1 раз ($p=0,00001$), в группе 6 — в 2,5 раза ($p=0,00001$). От 3 к 4,5 ч после введения баклофена наблюдали увеличение толщины МАП в 3,6 раз ($p=0,00001$), а от 4,5 к 24 ч — статистически значимого различия не наблюдали ($p=0,99$). Через 3 часа после совместного введения баклофена и этанола наблюдали увеличение толщины МАП в 2,8 раз ($p=0,00001$) по сравнению с изолированным введением баклофена. Толщина МАП через 4,5 ч после введения баклофена и этанола была выше по сравнению с 3-м часом на 41,8% ($p=0,00001$), а через 24 ч выше, чем через 4,5 ч на 11,8% ($p=0,87$). Через сутки после введения баклофена и этанола толщина МАП была на 21,7% выше ($p=0,0011$), чем после введения баклофена как монопрепарата. Диаметр альвеол в группе 1 был на 69,4% больше ($p=0,00001$) по сравнению с группой контроля, в группе 2 — на 14,3% ($p=0,43$), в группе 3 — на 55% ($p=0,00004$), в группе 4 — на 26,3% ($p=0,002$), в группе 5 (баклофен, 24 ч) — на 45% ($p=0,0003$), в группе 6 (баклофен и этанол, 24 ч) — на 43,3% ($p=0,0004$). После совместного введения баклофена и этанола наблюдали незначительный рост диаметра альвеол. Через 3 ч после совместного введения баклофена и этанола диаметр альвеол был на 32,5% ниже ($p=0,003$), чем после введения баклофена без этанола, через 4,5 ч — на 18,5% ($p=0,062$), через 24 ч — на 1,2% ($p=0,99$), то есть различия нивелировались.

Заключение. Сочетанное воздействие баклофена и этанола вызывало более выраженные изменения в легких по сравнению с отдельным воздействием баклофена. Комплекс патологических изменений в легких достиг наибольшей выраженности к 24 ч, что подтверждено результатами морфометрического исследования. Данные о морфологических изменениях в легких вместе с результатами химического исследования могут быть использованы для диагностики отравлений баклофеном и его сочетанием с этанолом.

Ключевые слова: баклофен; этанол; легкие; гистологические изменения; морфологические изменения; отравление

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Overtime Histological Changes in the Lungs after Intoxication with Baclofen Alone or in Combination with Ethanol (Experimental Study)

Olga L. Romanova^{1,2*}, Mikhail L. Blagonravov¹, Pavel G. Dzhuvalyakov^{1,2}, Vladimir I. Torshin¹, Anton V. Ershov³, Evgeniy Kh. Barinov¹

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

² Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky Russian Scientific Center for Surgery 3 Tsyurupa Str., 107031 Moscow, Russia

³ 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

Summary

The aim of the study was to evaluate the overtime histological changes in the lungs after intoxication with baclofen alone or in combination with ethanol.

Materials and methods. The experiment was carried out on 35 male Wistar rats weighing 290–350 g and aged 20 weeks. The animals were split into 7 equal groups ($n=5$); test drugs were administered via nasogastric tube: rats from Groups 1, 3 and 5 were treated with baclofen at 85 mg/kg; rats from Groups 2, 4 and 6 received similar dose of baclofen and 40% alcohol by volume at a dose of 7 ml/kg; control group rats were not administered with any drugs. Animals of all groups were removed from the experiment by cervical dislocation under anesthesia (chlorolase) after 3 hours (Groups 1, 2), 4.5 hours (Groups 3, 4) and after 24 hours (Groups 5, 6, and the controls). Lung tissue samples were examined by light microscopy. The nonparametric Kruskal–Wallis test was used for multiple comparisons between the groups, and nonparametric Mann–Whitney test with Bonferroni correction was used for pairwise comparison.

Results. Light microscopy showed no pathological changes in the lungs of the Control group animals. Baclofen alone, or in combination with ethanol caused significant circulatory disorders (venular and capillary fullness, hemorrhages in the interalveolar septa (IAS) and alveoli, sludge phenomenon), emphysema, atelectasis and distelettasis, and pulmonary edema. IAS thickness in rats from all experimental groups was different from that in animals from the Control group, all differences confirmed by the Kruskal–Wallis test: $H=748$, $P=0.00001$.

In Group 1 animals IAS was 44.2% thinner ($P=0.00052$) vs the control Group, while in all remaining experimental groups it was, on the contrary, thicker: in Group 2 — 57.6% increase in thickness ($P=0.000038$), in Group 3 — 99% ($P=0.00001$), in Group 4 — 2.2-fold increase ($P=0.00001$), in Group 5 — 2.1-fold ($P=0.00001$), in Group 6 — 2.5-fold increase ($P=0.00001$). Most significant increase in IAS thickness (6-fold, $P=0.00001$) occurred within the period from 3 to 4.5 hours after administration of baclofen, while within the period from 4.5 to 24 hours no statistically significant increase occurred ($P=0.99$). Co-administration of baclofen and ethanol caused 2.8-fold ($P=0.00001$) increase in IAS thickness after 3 hours as compared to the effects of baclofen only. IAS thickness at 4.5 hours after baclofen and ethanol co-administration increased by additional 41.8% as compared to thickness at 3 hours ($P=0.00001$). IAS became 11.8% thicker at 24 hours vs 4.5 hours ($P=0.87$). At 24 hours IAS was 21.7% ($P=0.0011$) thicker after baclofen and ethanol co-administration vs baclofen alone. The alveoli size increased by 69.4% ($P=0.00001$) in Group 1 animals vs the Control group, by 14.3% ($P=0.43$) — in Group 2, by 55% ($P=0.00004$) — in Group 3, by 26.3% ($P=0.002$) — in Group 4, by 45% ($P=0.0003$) — in Group 5 (baclofen, 24 h), by 43.3% ($P=0.0004$) — in Group 6 (baclofen and ethanol, 24 h). Co-administration of baclofen and ethanol initially caused a slight increase in alveoli size, but 3 hours later there was a visible shrinkage in the diameter of alveoli by 32.5% ($P=0.003$) vs baclofen mono, 4.5 hours later — by 18.5% ($P=0.062$), and 24 hours later — by 1.2% ($P=0.99$), that is, the differences were leveled.

Conclusion. The combined effects of baclofen and ethanol induce more severe alterations in pulmonary tissue compared to baclofen alone. The pathological changes in the lungs reached their maximum by 24 hours, which confirmed by morphometric assessment. Morphological changes in pulmonary tissue alongside with established chemical properties of the two agents can be used to diagnose cases of intoxication either with baclofen alone or in combination with ethanol.

Keywords: baclofen; ethanol; lungs; histological changes; morphological changes; intoxication

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Одна из ведущих причин насильственной смерти на сегодняшний день — отравления [1–3]. Часто встречаются отравления мышечным релаксантом баклофеном [4–6]. С химической точки зрения он отличается от других веществ этого класса и является β - p -хлорфенильным

производным ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты) [7–9]. Баклофен является рецептурным препаратом и доступен в пероральной и интратекальной форме [7, 8].

Баклофен в пероральной форме показан для лечения тяжелой мышечной спастичности, при рассеянном склерозе, опухолях, травмах, инфек-

ционных заболеваниях спинного мозга, острые нарушения мозгового кровообращения и менингите. Изучалась эффективность баклофена у пациентов с алкоголизмом [10–14] и наркоманией [14]; в ряде исследований показана эффективность баклофена при церебральном параличе [15, 16].

Баклофен обладает значительным психоактивным эффектом [17–20]. За счет этого он находит широкое применение среди наркозависимых лиц, преимущественно молодого возраста [21]. С целью достижения наркотического эффекта дозы баклофена увеличивают в разы — до 6–14 таблеток. При этом препарат часто сочетают со слабоалкогольными напитками. В этом случае наркотическое опьянение наступает примерно через полчаса. Его основные симптомы: тошнота и рвота, головокружение, нарушение координации движений, сонливость, невнятная речь [17–20].

При значительной передозировке баклофеном наблюдается развитие острых отравлений, которые могут закончиться смертью [18, 20, 22]. Специфического антидота при отравлении этим препаратом нет [23].

Во всех случаях, подозрительных на отравление баклофеном, необходима дифференциальная диагностика с другими отравлениями для наиболее эффективного проведения последующей реабилитации. Всестороннее понимание механизмов процессов, происходящих в организме на различных стадиях отравления этим препаратом, поможет оказать своевременную помощь данной категории пациентов. В случае смертельного отравления баклофеном необходимо провести химико-токсикологическое исследование для установления непосредственной причины смерти [18, 22].

Согласно данным литературы, одним из органов-мишеней при отравлениях баклофеном являются легкие [24]. Сочетанное действие баклофена и этанола на легкие изучено недостаточно.

Цель исследования — оценить динамику гистологических изменений в легких при отравлении баклофеном либо комбинацией баклофена с этанолом.

Материал и методы

В эксперимент включили 35 половозрелых (20 недель) крыс-самцов линии Wistar массой 290–350 г. Животных распределили на 7 групп (по 5 крыс в каждой).

Эксперименты проводили в соответствии с требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях [25].

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

Выделили следующие группы животных:

- контрольная ($n=5$) — животные, не получавшие ни баклофена, ни этанола, длительность эксперимента 24 ч.
- 1-я группа ($n=5$) — животные, получавшие баклофен в дозе 85 мг/кг, длительность эксперимента 3 ч.
- 2-я группа ($n=5$) — животные, получавшие комбинацию баклофена в дозе 85 мг/кг и 40% этанола из расчета 7 мл/кг, длительность эксперимента 3 ч.
- 3-я группа ($n=5$) — животные, получавшие баклофен в дозе 85 мг/кг, длительность эксперимента 4,5 ч.
- 4-я группа ($n=5$) — животные, получавшие комбинацию баклофена в дозе 85 мг/кг и 40% этанола из расчета 7 мл/кг, длительность эксперимента 4,5 ч.
- 5-я группа ($n=5$) — животные, получавшие баклофен в дозе 85 мг/кг, длительность эксперимента 24 ч.
- 6-я группа ($n=5$) — животные, получавшие комбинацию баклофена в дозе 85 мг/кг и 40% об. этанола из расчета 7 мл/кг, длительность эксперимента 24 часа.

После введения препаратов животных выводили из наркоза и оставляли в виварии со свободным доступом к воде, но без пищи. Через 3, 4,5 и 24 ч проводили эвтаназию животных путем смещения шейных позвонков под наркозом (хлоролаза). Вскрывали грудную полость, легкие извлекали и помещали в 10% нейтральный формалин, а затем заключали в парафин. Срезы легких толщиной 5 мкм наносили на предметные стекла, окраску проводили согласно общепринятой методике гематоксилином и эозином. Гистологические препараты изучали при увеличении $\times 400$. Использовали микроскоп Nikon E-400 с видеосистемой на основе камеры Watec 221S. Оценивали появления признаков нарушения кровообращения (артериальное, венозное и капиллярное полнокровие, «сладж»-феномен, кровоизлияния в межальвеолярные перегородки, альвеолы), наличие ателектазов, дистелектазов и эмфиземы, секрет в просвете бронхиол, слущивание в их просвет эпителия, утолщения межальвеолярных перегородок за счет отека. Для оценки статистической значимости появления того или иного гистологического признака применяли критерий Фишера. Наличие гистологического признака считали статистически значимым, если его отмечали в 4 или 5 случаях в одной группе и ни в одном случае в другой. Далее проводили морфометрическое исследование образцов ImageScope 12.0. Измеряли диаметр альвеол и толщину межальвеолярных перегородок. Проводили по 30 измерений у каждого животного, таким образом, в каждой группе выборка включала по 150 измерений. Анализ полученных данных на вид распределения с помощью критерий Шапиро-Уилка установил, что распределение признаков в вариационном ряду отличается от нормального, в связи с чем данные представили как медиану, нижний и верхний квартиль: Me (QL ; QH). Для множе-

ственного сравнения между группами использовали непараметрический критерий Краскела–Уоллиса, для попарного сравнения — непараметрический критерий Манна–Уитни с учетом поправки Бонферрони. Количество пар сравнений составило 13, критический уровень значимости — 0,0038. Для проведения статистической обработки полученных данных использовали программы «Microsoft Excel», «Statistica 12.0» [26, 27].

Результаты

В легких крыс контрольной группы патологических изменений не отмечали.

Данные, полученные при исследовании легких животных группы 1, подтверждают результаты экспериментов, проведенных нами ранее [6]. В легких животных группы 1 отмечали нарушения кровообращения (венозное и капиллярное полнокровие), появление эмфиземы, ателектазов и дистелектазов, клеточной реакции, утолщения межальвеолярных перегородок за счет отека (рис. *a*)

Данные, полученные при исследовании легких животных группы 2, также подтверждают результаты экспериментов, проведенных нами ранее [6]. Помимо гистологических изменений, описанных выше для группы 1, в бронхах животных этой группы наблюдали на-

личие секрета и слущивание эпителия в просвет бронхиол (рис. *b*).

В группе 3 к характерным признакам можно отнести появление артериального, венозного и капиллярного полнокровия, появление сладжа и кровоизлияний в МАП, чего не отмечали ни в группе контроля, ни в группе 1, ни в группе 2 (рис. *c*). Кроме того, в этой группе ателектазы, дистелектазы, утолщение МАП за счет отека, появление участков эмфиземы с истонченными МАП.

Через 4,5 ч после введения комбинации баклофена и этанола отмечали развитие нарушений кровообращения (венозного, капиллярного, артериального полнокровия, сладжей, кровоизлияний в МАП). Наблюдали также появление ателектазов и дистелектазов (рис. *d*), эмфиземы (в очагах которой МАП истончены), наличие секрета в бронхиолах и слущивание эпителия в бронхиолы. Появление всех этих гистологических изменений было статистически значимыми. Появлялись единичные кровоизлияния в альвеолы, чего не было ни в группе 1, ни в группе 2.

В группе 5 наблюдали развитие венозного, артериального полнокровия, сладжей, кровоизлияний в МАП. Отмечали наличие ателектазов и дистелектазов, утолщение МАП за счет отека,

появление эмфиземы. Появление всех вышеуказанных признаков было статистически значимо. Наблюдали появление единичных кровоизлияний в альвеолы.

В группе 6 характерная гистологическая картина была представлена появлением венозного, капиллярного и артериального полнокровия, кровоизлияний в МАП и в альвеолы (рис. *e*). В легких животных этой группы развивалась эмфизема. Кроме того, наблюдали утолщение МАП за счет отека. В бронхиолах отмечали наличие секрета; наблюдали слущивание эпителия в просвет бронхов. Секрет в просвете бронхов и слущивание эпителия в просвет бронхов наблюдали только в группах, получавших и баклофен, и этанол (группы 2, 4, 6), но не отмечали в группах, получавших баклофен как монопрепарат (группы 1, 3, 5).

Данные морфометрического исследования легких после введения баклофена и его комбинации с этанолом представили в табл.

Из табл. видно, что толщина МАП во всех экспериментальных

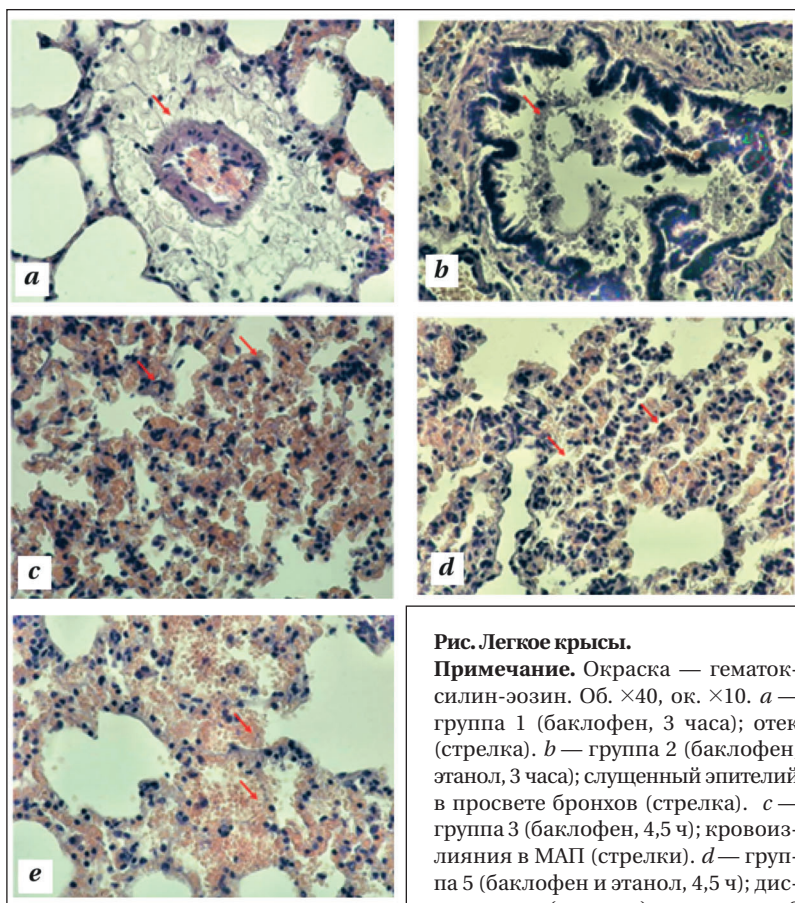


Рис. Легкое крысы.

Примечание. Окраска — гематоксилин-эозин. Об. $\times 40$, ок. $\times 10$. *a* — группа 1 (баклофен, 3 часа); отек (стрелка). *b* — группа 2 (баклофен, этанол, 3 часа); слущенный эпителий в просвете бронхов (стрелка). *c* — группа 3 (баклофен, 4,5 ч); кровоизлияния в МАП (стрелки). *d* — группа 5 (баклофен и этанол, 4,5 ч); дистелектазы (стрелки). *e* — группы 6 (баклофен, этанол, 24 ч); кровоизлияния в альвеолы (стрелки).

группах отличалась от контроля. Критерий Краскела–Уоллиса подтвердил наличие отличий: $H=748$, $p=0,00001$. При этом толщина МАП в группе 1 была на 44,2% ($p=0,00052$) ниже, чем в группе контроля, а в остальных группах — наоборот — выше: в группе 2 — на 57,6% ($p=0,000038$), в группе 3 — на 99% ($p=0,00001$), в группе 4 — в 2,2 раза ($p=0,00001$), в группе 5 — в 2,1 раз ($p=0,00001$), в группе 6 — в 2,5 раза ($p=0,00001$). От 3 к 4,5 ч после введения баклофена наблюдали увеличение толщины МАП в 3,6 раз ($p=0,00001$). Статистически значимых различий толщины МАП к 4,5 и 24 ч не наблюдали ($p=0,99$). Через 3 ч после совместного введения баклофена и этанола наблюдали увеличение толщины МАП в 2,8 раз ($p=0,00001$) по сравнению с изолированным введением баклофена. Толщина МАП через 4,5 ч после введения баклофена и этанола была выше, чем через 3 ч, на 41,8% ($p=0,00001$), а через 24 ч выше, чем через 4,5 ч на 11,8% ($p=0,87$). Через сутки после введения баклофена и этанола толщина МАП была на 21,7% выше ($p=0,0011$), чем после введения баклофена как монопрепарата.

Диаметр альвеол в группе 1 (был на 69,4% больше ($p=0,00001$) по сравнению с группой контроля, в группе 2 — на 14,3% ($p=0,43$), в группе 3 — на 55% ($p=0,00004$), в группе 4 — на 26,3% ($p=0,002$), в группе 5 (баклофен, 24 ч) — на 45% ($p=0,0003$), в группе 6 (баклофен и этанол, 24 ч) — на 43,3% ($p=0,0004$). После совместного введения баклофена и этанола наблюдали незначительный рост диаметра альвеол. Через 3 ч после совместного введения баклофена и этанола диаметр альвеол был на 32,5% ниже ($p=0,003$), чем после введения баклофена как монопрепарата, через 4,5 ч — на 18,5% ($p=0,062$), через 24 ч — на 1,2% ($p=0,99$), то есть различия нивелировались.

Обсуждение

При введении баклофена происходит снижение тонуса скелетных мышц, в том числе межреберных. При чрезмерном их расслаблении происходит затруднение дыхания и последующее развитие гипоксии [4, 7]. Известно, что баклофен является селективным агонистом ГАМК_B-рецепторов, но в достаточно высоких дозах может вызывать и стимуляцию ГАМК_A-рецепторов, что приводит к сокращению гладкой мускулатуры бронхов и бронхиол с последующим развитием спазма и затруднением дыхания. Кроме того, показано, что при стимуляции этих рецепторов возрастает сосудисто-тканевая проницаемость [28]. В экспериментах на животных нами было обнаружено, что у крыс, получавших баклофен изолированно (группы 3, 5) и комбинацию баклофена с этанолом (группы 2, 4, 6), толщина

Таблица. Толщина межальвеолярных перегородок (МАП) и диаметра альвеол после введения баклофена и его комбинации с этанолом, Me (LQ; HQ).

Группы	Значения показателей	
	Толщина МАП, мкм	Диаметр альвеол, мкм
Контрольная	7,7 (6,2; 9,3)	41,5 (35,2; 51,6)
1	4,3 (3,8; 5,1) ^к	70,2 (54,0; 86,3) ^к
2	12,2 (10,5; 13,9) ^{к,1}	47,4 (37,6; 56,3) ¹
3	15,4 (13,6; 17,9) ^{к,2}	64,3 (55,6; 75,0) ^{к,2}
4	17,3 (14,9; 19,9) ^{к,2,3}	52,4 (45,2; 60,2) ^к
5	15,9 (13,9; 18,4) ^{к,2,3}	60,1 (52,1; 70,6) ^к
6	19,4 (15,3; 22,8) ^{к,2,3,4}	59,4 (50,1; 69,3) ^к
	12 (9,8%)	3259 (53,3%)

Примечание. Различия статистически значимы по отношению: ^к — к контролю; ¹ — к группе 1; ² — к группе 2; ³ — к группе 3; ⁴ — к группе 4 при $p < 0,0038$ (критерий Манна–Уитни).

МАП была статистически значимо выше, чем в группе контроля (за исключением группы 1), возможно из-за стимуляции ГАМК_A-рецепторов под действием субтоксической дозы баклофена и развития гипоксии [29, 30].

Таким образом, во всех группах, получавших сочетание баклофена и этанола (2, 4, 6), толщина МАП была статистически значимо выше, чем в группах, получавших баклофен в виде монопрепарата. Это подтверждает гипотезу о наличии суммарного негативного эффекта баклофена и этанола на структуры аэрогематического барьера. В результате увеличивается вероятность нарушения диффузии кислорода и развития более тяжелой формы гипоксии.

Заключение

При изолированном введении миорелаксанта баклофена либо его комбинации с этанолом развивались расстройства кровообращения (венулярное и капиллярное полнокровие, кровоизлияния в МАП, альвеолы, сладж), эмфизема, ателектазы и дистелектазы. В условиях нарастающей гипоксии увеличивалась сосудисто-тканевая проницаемость и развивался отек. Сочетанное воздействие баклофена и этанола вызывало более выраженные изменения в легких (так, слушивание эпителия в просвет бронхов и появление секрета в них наблюдали только в группах животных, получавших комбинацию баклофена и этанола). Комплекс патологических изменений в легких имел определенную динамику, достигая наибольшей выраженности к 24 ч, что подтверждено результатами морфометрического исследования.

Данные о морфологических изменениях в легких могут быть экстраполированы на экспериментальный материал и, впоследствии, вместе с результатами химического исследования, использованы для диагностики отравлений баклофеном и его сочетанием с этанолом.

Литература

1. Симонова А.Ю., Ильяшенко К.К., Клычникова Е.В., Евсеев А.К., Поцверка М.М., Белова М.В., Тазина Е.В., Шабанов А.К., Кузовлев А.Н. Оценка оксидантно-антиоксидантной системы крови у гериатрических пациентов с острыми отравлениями. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (3): 38–44. [Simonova A.Yu., Ilyashenko K.K., Klychnikova E.V., Evseev A.K., Potshverka M.M., Belova M.V., Tazina E.V., Shabanov A.K., Kuzovlev A.N. Parameters of the blood oxidant/antioxidant system in elderly patients with acute poisoning. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2022; 18 (3): 38–44. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-3-38-44. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-3-38-44.
2. Синенченко А.Г., Батоцыренов Ч.Б., Лодягин А.Н., Синенченко Г.И., Коваленко А.Л. Делирий при острых отравлениях 1,4-бутандиолом и его коррекция. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (6): 42–48. [Sinichenchenko A.G., Batotsyrenov C.B., Lodyagin A.N., Sinichenchenko G.I., Kovalenko A.L. Delirium in acute poisoning with 1,4-butanediol and its correction. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2021; 17 (6): 42–48. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-6-42-48.
3. Romanova O.L., Chauhan M., Blagoravov M.L., Kislov M.A. Ershov A.V., Krupin K.N. Baclofen (fun drug) and ethanol combined poisoning in humans: A histopathology and morphometry model. *J Forensic Leg Med*. 2022; 90: 102373. DOI: 10.1016/j.jflm.2022.102373. PMID: 35671675.
4. Moffat A.C., Osselton M.D., Widdop B. (eds.). Clarke's analysis of drugs and poisons. London: Pharmaceutical Press; 2011; edited 2020. ISBN: 0-853-69473-7.
5. Романова О.Л., Сундуков Д.В., Голубев М.А., Благоравов 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. [Romanova O.L., Sundukov D.V., Golubev M.A., Blagoravov M.L., Goshkoev V.V., Churilov A.A. Pathological changes in the liver during acute exposure to clozapine and its combination with ethanol (experimental study). *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2019; 15 (2): 27–35. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-2-27-35.
6. Романова О.Л., Сундуков Д.В., Голубев М.А., Благоравов М.Л., Еришов А.В. Характеристика общепатологических процессов в легких при отравлении баклофеном. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (2): 37–44. [Romanova O.L., Sundukov D.V., Golubev M.A., Blagoravov M.L., Ershov A.V. Lung histopathology in baclofen intoxication. *General Reanimatology/Obshchaya Reanimatologiya*. 2021; 17 (2): 37–44. (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-2-37-44.
7. Baclofen monograph for professionals. *Drugs.com*. American Society of Health-System Pharmacists. Retrieved 3 March 2019. https://www.drugs.com/monograph/baclofen.html.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 17-е изд. М.: Новая волна; 2019: 73–74. [Mashkovsky M.D. Medicinal products. 17th ed. Moscow: New Wave/Novaya Volna; 2019: 73–74].
9. Gablofen (Baclofen). FDA full prescribing information. *US Food and Drug Administration*. Retrieved 2021. https://fda.report/DailyMed/00d3e846-dd92-448d-9ab8-6a07be823cc1.
10. Liu J., Wang L.N. Baclofen for alcohol withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019; 11. Art. No.: CD008502. DOI: 10.1002/14651858.CD008502.pub6. Accessed 28 May 2023. https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008502.pub6/full#CD008502-abs-0006.
11. Franchitto N., De Haro L., Pélissier F. Focusing solely on the effect of the medication without taking a holistic view of the patient does not seem very constructive. *Clin Toxicol (Phila)*. 2018; 56 (4): 309. DOI: 10.1080/15563650.2017.1373781. PMID: 28874088.
12. Beck A., Pelz P., Lorenz R.C., Charlet K., Geisel O., Heinz A., Wüstenberg T., et al. Effects of high-dose baclofen on cue reactivity in alcohol dependence: a randomized, placebo-controlled pharmacofMRI study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018; 28 (11): 1206–1216. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2018.08.507. PMID: 30217552.
13. Girish K., Vikram Reddy K., Pandit L.V., Pundarikaksha H.P., Vijendra R., Vasundara K., Manjunatha R., et al. A randomized, open-label, standard controlled, parallel group study of efficacy and safety of baclofen, and chlorthalidoxepoxide in uncomplicated alcohol withdrawal syndrome. *Biomed J*. 2016; 39 (1): 72–80. DOI: 10.1016/j.bj.2015.09.002. PMID: 27105601.
14. Bareli T., Ahdoot H.L., Ben Moshe H., Barnea R., Warhaftig G., Gspan I., Maayan R., et al. Novel opipramol-baclofen combination alleviates depression and craving and facilitates recovery from substance use disorder—an animal model and a human study. *Front Behav Neurosci*. 2021; 15: 788708. DOI: 10.3389/fnbeh.2021.788708. PMID: 35002647.
15. McLaughlin M.J., He Y., Brunstrom-Hernandez J., Thio L.L., Carleton B.C., Ross C.J.D., Gaedigk A., et al. Pharmacogenomic variability of oral baclofen clearance and clinical response in children with cerebral palsy *PM R*. 2018; 10 (3): 235–243. DOI: 10.1016/j.pmrj.2017.08.441. PMID: 28867665.
16. Lake W., Shah H. Intrathecal baclofen infusion for the treatment of movement disorders. *Neurosurg Clin N Am*. 2019; 30 (2): 203–209. DOI: 10.1016/j.nec.2018.12.002. PMID: 30898271.
17. 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. DOI: 10.1016/j.accpm.2015.10.003. PMID: 26667597.
18. 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. [Dukova O.A., Pokrovskij A.A., Melent'ev A.B., Krasnov E.A., Suvorova E.V., Efremov A.A. Lethal intoxication with baclofen. *Forensic Medical Examination/Sudebno-Meditsinskaya Ekspertiza*. 2015; 58 (1): 35–39. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/sudmed201558135-39.
19. Pelerin J.-M., Fristot L., Gibaja V., Revol B., Gillet P., Lima-Tournebize J. Non-medical use of baclofen: a case series and review of the literature. *Therapie*. 2023; S0040-5957 (23)0035-5. DOI: 10.1016/j.therap.2023.02.007. PMID: 36922285.
20. de Marcellus C., le Bot S., Declèves X., Baud F., Renolleau S., Oualha M. Report of severe accidental baclofen intoxication in a healthy 4-year-old boy and review of the literature. *Arch Pediatr*. 2019; 26 (8): 475–478. DOI: 10.1016/j.arcped.2019.10.003. PMID: 31685412.
21. Drevin G., Briet M., Ghamraoui S., Beloncle F., Abbara C. Baclofen overdose following recreational use in adolescents and young adults: a case report and review of the literature. *Forensic Sci Int*. 2020; 316: 110541. DOI: 10.1016/j.forsciint.2020.110541. PMID: 33096455.
22. Beraha E., Bodewits P., van den Brink W., Wiers R. Speaking fluently with baclofen? *BMJ Case Rep*. 2017; bcr-2016218714. DOI: 10.1136/bcr-2016-218714. PMID: 28495786.
23. Ghannoum M., Berling I., Lavergne V., Roberts D.M., Galvao T., Hoffman R.S., Nolin T.D., et al. EXTRIP workgroup. Recommendations from the EXTRIP workgroup on extracorporeal treatment for baclofen poisoning. *Kidney Int*. 2021; 100 (4): 720–736. DOI: 10.1016/j.kint.2021.07.014. PMID: 34358487.
24. 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. DOI: 10.1177/0960327117712369. PMID: 28565970.
25. Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and the Council of the European Union on the Protection of Animals used for scientific purposes. St. Petersburg: Rus-LASA NP «Association of Specialists Working with Laboratory Animals». https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ: L: 2010: 276: 0033: 0079: en: PDF
26. Гланц С.А. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика; 1998: 459. [Glants S.A. Primer of biostatistics. Trans. from English M.: Praktika; 1998: 459].
27. Баврина А.П. Современные правила использования методов описательной статистики в медико-биологических исследованиях. *Медицинский альманах*. 2020. 2 (63): 95–105. [Bavrina A.P. Modern rules for the use of descriptive statistics methods in biomedical research. *Medical Almanac/Meditinsky Almanah*. 2020. 2 (63): 95–105 (in Russ.)]. eLIBRARY ID: 43118612. EDN: UCXVIX.
28. Chapman R.W., Hey J.A., Rizzo C.A., Bolser D.C. GABAB receptors in the lung. *Trends Pharmacol Sci*. 1993; 14 (1): 26–29. DOI: 10.1016/0165-6147 (93)90110-6. PMID: 8382886.
29. Mizuta K., Xu D., Pan Y., Comas G., Sonett J.R., Zhang Y., Panettieri Jr. R.A., et al. GABAA receptors are expressed and facilitate relaxation in airway smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008; 294 (6): L1206–16. DOI: 10.1152/ajplung.00287.2007. PMID: 18408071.
30. Denora N, Laquintana V, Lopodota A, Serra M, Dazzi L, Biggio G, Pal D., et al. Novel L-Dopa and dopamine prodrugs containing a 2-phenylimidazopyridine moiety. *Pharm Res*. 2007; 24 (7): 1309–1324. DOI: 10.1007/s11095-007-9255-y. PMID: 17404814.

Поступила 15.04.2023
Принята 04.07.2023