

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов имени
Патриса Лумумбы»

На правах рукописи

Романова Ольга Леонидовна

**ОСОБЕННОСТИ И МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЁГКИХ ПРИ
ОТРАВЛЕНИИ БАКЛОФЕНОМ И ЕГО КОМБИНАЦИЕЙ С
ЭТАНОЛОМ**

3.3.3. Патологическая физиология

Диссертация на соискание учёной степени доктора биологических наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

М.Л. Благодоров

Москва – 2026

Список сокращений и условных обозначений

АД диаст. – диастолическое артериальное давление

АД пульс. – пульсовое артериальное давление

АД сист. – систолическое артериальное давление

АД ср. – среднее артериальное давление

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

ГАГ – гликозаминогликаны

ГАМК – гамма аминomásляная кислота

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких

ИГХ – иммуногистохимия

ИЛ – интерлейкин

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛПС – липополисахариды

МАП – межальвеолярные перегородки

СМЭ – судебно-медицинская экспертиза

ТЦА – трициклические антидепрессанты

ФНО – фактор некроза опухоли

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЦНС – центральная нервная система

ЭР – эндоплазматический ретикулум

AP-1-activating protein-1 – активаторный белок-1

HIF – hypoxia induced factor – фактор, индуцированный гипоксией

MUC – mucin – муцин

SP-D – surfactant protein D – сурфактантный белок D

TLR – Toll-like receptors – Toll-like рецепторы

VEGF-A – vascular endothelial growth factor A – фактор роста эндотелия сосудов A

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.....	2
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.....	8
Актуальность темы исследования.....	8
Степень разработанности темы	12
Цель исследования.....	13
Задачи исследования.....	13
Научная новизна	14
Теоретическая и практическая значимость.....	15
Методология и методы исследования	15
Внедрение результатов исследования в практику.....	15
Положения, выносимые на защиту.....	16
Степень достоверности.	17
Апробация результатов работы.....	18
Публикации	18
Структура и объём диссертации.....	20
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	21
1.1. Общая характеристика гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК)	21
1.2. Общая характеристика агонистов ГАМК-Б-рецепторов	24
1.2.1. Баклофен	24
1.2.2. Фенибут.....	24
1.2.3. Цитокард	25
1.3. Характеристика баклофена	25
1.3.1. Общая характеристика баклофена	25
1.3.2. История синтеза и введения баклофена в клиническую практику	27
1.3.3. Показания к применению баклофена.....	28
1.3.4. Механизм действия баклофена.....	29
1.3.5. Фармакокинетика и фармакодинамика баклофена	31
1.3.6. Особенности метаболизма баклофена	32
1.3.7. Влияние баклофена на центральную нервную систему	32

1.3.8. Синдром отмены	33
1.3.9. Симптомы передозировки и острой интоксикации при применении баклофена.....	35
1.3.10. Эпидемиология отравлений баклофеном	36
1.3.11. Взаимодействие баклофена с другими препаратами	37
1.3.12. Гистологические изменения во внутренних органах при отравлении баклофеном	40
1.4 Исследование молекулярных процессов в лёгких при отравлении баклофеном и его сочетанием с этанолом	41
1.4.1. Изучение апоптотической и антиапоптотической активности при отравлении баклофеном и его комбинацией с этанолом	42
1.4.2. Изучение мукоциллиарного клиренса при отравлении баклофеном и его сочетанием с этанолом	44
1.4.3. Оценка активности репарации и пролиферации эпителия альвеол при отравлении баклофеном и его комбинацией с этанолом	47
1.4.4. Изучение механизмов инициации ангиогенеза на уровне микроциркуляторного русла в паренхиме лёгких	48
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	51
2.1 Характеристика лабораторных животных, включенных в эксперимент ..	51
2.2. Методика моделирования острого отравления баклофеном и его сочетанием с этанолом	54
2.3 Методы исследования.....	54
2.3.1. Методы исследования функциональных параметров сердечно-сосудистой и дыхательной систем	54
2.3.2. Морфологические методы исследования	55
2.3.3. Методика иммуногистохимического исследования	57
2.3.4. Статистическая обработка полученных данных.....	61
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ОТДЕЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ДЫХАТЕЛЬНОЙ	

СИСТЕМ ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ БАКЛОФЕНОМ И ЕГО СОЧЕТАНИЕМ С ЭТАНОЛОМ	62
Глава 4. ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПАРЕНХИМЕ ЛЁГКИХ ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ БАКЛОФЕНОМ И ЕГО СОЧЕТАНИЕМ С ЭТИЛОВЫМ СПИРТОМ	71
4.1 Качественная характеристика гистологических изменений в лёгких после введения баклофена и его комбинации с этанолом.....	71
4.2. Результаты морфометрического исследования лёгких	80
4.3. Результаты оценки ШИК-реакции	88
Глава 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	93
5.1. Результаты исследования влияния токсической дозы баклофена и его комбинации с этанолом на апоптотические процессы в эпителии альвеол посредством определения экспрессии протеинов Вах и Bcl-2.....	93
5.2. Результаты исследования мукоциллиарного клиренса эпителия альвеол под влиянием баклофена в токсической дозе и его комбинации с этанолом	104
5.3. Анализ влияния интоксикации, вызванной баклофеном и его комбинацией с этанолом, на механизмы инициации ангиогенеза на уровне микроциркуляторного русла в паренхиме лёгких	108
5.4. Результаты оценки активности репарации и пролиферации эпителия альвеол при отравлении баклофеном и его комбинацией с этанолом.....	111
Глава 6. О ВОЗМОЖНЫХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЛЁГКИХ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ БАКЛОФЕНОМ И ЕГО СОЧЕТАНИЕМ С ЭТАНОЛОМ (обсуждение полученных результатов).	115
6.1. О возможных механизмах развития функциональных изменений при отравлении баклофеном и его комбинацией с этанолом	115
6.2. О возможных механизмах развития гистологических изменений при интоксикации баклофеном и его сочетанием с этиловым спиртом.....	120

6.3. О возможных молекулярных механизмах изменений при интоксикации баклофеном и его комбинации с этанолом.....	131
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	153
Итоги проведённого исследования	153
Практические рекомендации	155
Перспективы дальнейшей разработки темы	156
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	157
БЛАГОДАРНОСТИ	202
ПРИЛОЖЕНИЕ	203

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В настоящее время в структуре насильственной смертности как в Российской Федерации, так и во всем мире по-прежнему преобладают несчастные случаи, механическая асфиксия, интоксикации химическими соединениями, а также механические травмы. Последствия ненадлежащего приёма лекарственных веществ остаются одной из ведущих причин гибели лиц трудоспособного возраста. При этом, по данным Бюро судебно-медицинской экспертизы г. Москвы, по числу отравлений лекарственные средства занимают третье место после спиртосодержащей продукции и угарного газа. В 2023 году интоксикации лекарственными веществами в структуре всех отравлений составили 13,4% случаев. В некоторых субъектах РФ они находятся на первом месте. Например, в ХМАО в структуре острых отравлений за 1 квартал 2024 года первое место занимают медикаменты (35,8%), второе – алкоголь и его суррогаты – (29,4%), третье – другие неуточненные вещества – (12,2%) [официальный сайт ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в ХМАО-Югре» – <https://fbu3hmao.ru/>].

Около 5-7% всех лекарственных отравлений связано с ненадлежащим применением атипичного миорелаксанта баклофена – селективного агониста ГАМК_B-рецепторов. Особенно часто такие интоксикации встречаются среди лиц молодого возраста [Charifou Y. et al., 2016; Franchitto N. et al., 2018; Reynolds K. et al., 2019; Slavova S. et al., 2018]. В 2020 году токсикологическими центрами США было зафиксировано около пяти тысяч случаев передозировки баклофеном, из которых четыре эпизода закончились смертью [Dease N.M., 2023].

В РФ в результате отравления баклофеном (как при его изолированном введении, так и в сочетании с этиловым спиртом) в 2023 году пострадало около 2000 человек, из которых 16 погибли. Непосредственной причиной смерти в этих случаях чаще всего является угнетение центров дыхания и

кровообращения, а также остановка дыхания из-за чрезмерного расслабления дыхательной мускулатуры. Однако известны случаи гибели через значительный промежуток времени после отравления препаратом вследствие метаболических нарушений и структурных повреждений головного мозга, сердца, лёгких [Тагиров А.А. и др., 2014]

Баклофен, являясь миорелаксантом центрального действия, представляет собой производное гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) – селективный агонист ГАМК_B-рецепторов [Hleihil M. et al., 2021]. В клинической практике данный препарат нашёл широкое применение. Спектр показаний к назначению баклофена охватывает разнообразные неврологические расстройства [Turner M.S. et al., 2003; Harned M.E. et al., 2011], характеризующиеся увеличением мышечного тонуса. Доказана эффективность баклофена при лечении рассеянного склероза и различных видов патологии спинного мозга, в том числе опухолей, заболеваний, связанных с дисфункцией двигательных мотонейронов, травматических повреждений и воспалительных процессов [Hon A.J. et al., 2020; Biering-Soerensen B. et al., 2022; de Sousa N. et al., 2023; de Sousa N. et al., 2022; De Tanti A. et al., 2017; Masrour M. et al., 2024; Mathur S.N. et al., 2014; Rekand T. et al., 2011; Takagi Y. et al., 2021].

Кроме того, баклофен показал свою высокую эффективность при лечении цереброваскулярных нарушений, менингита (в комплексной терапии) и черепно-мозговых травм [Park J.Y. et al., 2023; Sun Y. et al., 2022], а также у пациентов с детским церебральным параличом [Dykstra D. et al., 2016; Imerci A. et al., 2019; Leary S. et al., 2006; Reilly M. et al., 2020; Navarrete-Orpazo A.A. et al., 2016]. В ряде работ рассматривалась возможность применения баклофена при алкогольной зависимости, однако, авторы сделали вывод о необходимости дальнейшего изучения данного вопроса [Cooney G. et al., 2019; Dixit D. et al., 2016; Léger M. et al., 2017; Logge W.B. et al., 2020; Minozzi S. et al., 2018; Müller C.A. et al., 2015; Paille F. et al., 2021; Pelz P. et al., 2023; Rigal L. et al., 2015; Rolland B. et al., 2016].

Терапевтическое применение баклофена сопровождается значительным риском возникновения нежелательных побочных реакций [Borowski A. et al., 2010; Karapetiantz P. et al., 2019; Braillon A. et al., 2018], затрагивающих в той или иной степени все системы организма. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечаются гипотензия и тахикардия, со стороны дыхательной системы – диспноэ и тахипноэ [Trippenbach T. et al., 1996; Mohon R.T. et al., 2021]. Особую клиническую значимость имеют кардиореспираторные нарушения [Baclofen Monograph for Professionals; American Society of Health-System Pharmacists, 2024].

Интоксикация баклофеном при превышении рекомендованных дозировок характеризуется развитием тревожных расстройств [Wolf M. et al., 2014], нарушением аккомодационного рефлекса, исчезновением корнеального рефлекса и судорожным синдромом. Диспепсические явления включают в себя гиперсаливацию, тошноту; отмечается повышение активности лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы [Машковский М.Д., 2025].

При отравлении баклофеном широкий спектр нарушений наблюдается со стороны центральной нервной системы. Он включает в себя головные боли, патологическую утомляемость, появление галлюцинаций [Ricoix O. et al., 2019; Sanders B.J. et al., 2021], снижение порога судорожной готовности [Triplett J.D. et al., 2019], кататонии [Nahar A. et al., 2017]. В особо тяжёлых случаях возможно развитие коматозного состояния [Weißhaar G.F. et al., 2012; Farhat S. et al., 2020], энцефалопатии с летальным исходом [Chartier M. et al., 2018].

Баклофен известен своим воздействием на различные типы рецепторов, включая дофаминовые, что объясняет его выраженные психотропные свойства [Kent C.N., 2020]. Препарат нередко используется в немедицинских целях, преимущественно среди молодёжи [Тагиров А.А. и др., 2014; Kapil V. et al., 2014; Pelerin J.M. et al., 2023]. В литературе описаны случаи одновременного употребления до 10-12 таблеток баклофена вместе со

слабоалкогольными напитками [Agabio R. et al., 2013; Franchitto N. et al., 2018; Vourc'h M. et al., 2016; Vourc'h, M. et al., 2019].

Токсикокинетические исследования позволяют определить концентрации баклофена в различных биологических средах и установить корреляцию между уровнем препарата и выраженностью клинических симптомов интоксикации [Moffat A.C. et al., 2011; Thill C. et al., 2015].

Специфического антидота при отравлении баклофеном не существует. Меры помощи при таких интоксикациях включают в себя симптоматическую терапию и поддержание функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, включая ИВЛ [de Witte L.D. et al., 2016; Wolf M.E. et al., 2014]. Некоторое время назад появились данные о положительных результатах применения гемодиализа для ускоренного выведения баклофена у пациентов с почечной недостаточностью [Bowman A. et al., 2019]. Детальное исследование изменений в организме под влиянием баклофена имеет важное значение как для совершенствования тактики лечения пострадавших, так и для точного установления причин смерти при летальных исходах [Levine V. et al., 2018]. Глубокое понимание механизмов патогенеза поражения внутренних органов, обусловленных воздействием токсической дозы препарата, необходимо для разработки современных методов диагностики и терапии [Moffat A.C. et al., 2011].

Основными органами-мишенями при отравлении баклофеном являются головной мозг, сердце и лёгкие. Имеются работы, посвящённые гистологическим изменениям в мозге, миокарде при введении баклофена [Issa S.Y. et al., 2018; Асанов А.Р. et al., 2020]. При этом процессы, происходящие в лёгких, на сегодняшний день остаются наименее изученными [Heetla H.W. et al., 2016].

Известно, что патоморфологические и функциональные изменения дыхательной системы могут сохраняться в течение длительного времени после отравления баклофеном как при изолированном его введении, так и в комплексе с этиловым спиртом [Issa S.Y. et al., 2018; Moffat A.C. et al., 2011],

однако, механизмы патогенеза этих проявлений по-прежнему не раскрыты, что значительно ограничивает возможности разработки эффективных терапевтических мер, обеспечивающих полноценное восстановление морфофункционального состояния лёгких у данной категории пострадавших.

Таким образом, отравления баклофеном и его комбинацией с этанолом представляют собой острую медико-социальную проблему, требующую комплексного решения.

Степень разработанности темы

На сегодняшний день достаточно детально изучен механизм действия баклофена, его токсикокинетические и токсикодинамические особенности, описаны побочные действия данного препарата, симптомы передозировки. Показано влияние баклофена на состояние ЦНС, дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Известно также, что органами мишенями при отравлении им являются головной мозг, сердце и лёгкие. Имеется значительный объём данных о гистоморфологических изменениях в головном мозге [Issa S.Y. et al., 2018] и миокарде [Асанов А. и др., 2020] при изолированном воздействии баклофена. Также достаточно подробно изучены гистоморфологические изменения в головном мозге при отравлении комбинацией баклофена и этанола, есть данные о динамике развития этих изменений, дана их количественная оценка [Romanova O. et al., 2022; Ibrahim L. et al., 2021]. Исследованы, в том числе с применением наиболее современных методик, их особенности и механизмы развития [Ibrahim L. et al., 2021].

Данные о гистоморфологических изменениях в лёгких ограничены и представлены отдельными публикациями [Issa S.Y. et al., 2018; Moffat A.C. et al., 2011]. Остаются малоизученными отдалённые последствия отравления баклофеном и его сочетанием с этанолом.

Цель работы

Цель исследования – установить в эксперименте и охарактеризовать патогенетические механизмы развития альтерации паренхимы лёгких при отравлении атипичным миорелаксантом баклофеном и его комбинацией с этанолом.

Задачи исследования

1. Провести анализ основных показателей, отражающих функциональное состояние дыхательной и сердечно-сосудистой систем при воздействии токсической дозы баклофена изолированно и при его комбинации с этанолом.

2. Выполнить качественную и количественную оценку гистоморфологических изменений в лёгких крыс через 3, 4,5 и 24 часа после введения баклофена в дозировке 85 мг/кг в виде монопрепарата и в комбинации с этанолом, охарактеризовать их динамику и механизмы развития.

3. Оценить фагоцитарную активность лейкоцитов на территории лёгких по степени накопления в них гликогена (ШИК-реакция).

4. Исследовать влияние токсической дозы баклофена и его комбинации с этанолом на апоптотические процессы в эпителии альвеол посредством определения экспрессии протеинов Вах и Bcl-2.

5. Исследовать изменения мукоциллиарного клиренса эпителия альвеол, а также ранние признаки развития фибротических процессов в лёгких под влиянием баклофена в токсической дозе и его комбинации с этанолом.

6. Охарактеризовать особенности молекулярных механизмов инициации ангиогенеза на уровне микроциркуляторного русла в паренхиме лёгких при отравлении баклофеном и его комбинацией с этанолом.

7. Оценить активность репарации и пролиферации эпителия альвеол при отравлении баклофеном и его комбинацией с этанолом по степени экспрессии сурфактантного белка D в альвеолоцитах II типа.

8. Охарактеризовать комплекс ключевых молекулярных механизмов пато- и саногенеза токсического повреждения паренхимы лёгких, вызванной воздействием баклофена и его комбинации с этиловым спиртом.

Научная новизна

Впервые проведён анализ ключевых показателей, отражающих состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем в первые часы после отравления баклофеном и его комбинацией с этанолом.

Впервые в эксперименте на животных исследован комплекс гистоморфологических характеристик в лёгких после введения баклофена и его комбинации с этанолом; установлено, что патологические изменения, отмеченные у животных, получавших комбинацию баклофена и этанола, отличаются наибольшим разнообразием и развиваются более быстрыми темпами.

На основании иммуногистохимического исследования было установлено, что после введения баклофена и его комбинации с этанолом активируется процесс апоптоза, что подтверждается ростом соотношения Вах/Vcl-2 через 3 часа после совместного введения баклофена и этанола, через 4,5 часа после изолированного введения баклофена и комбинированного введения баклофена и этанола и через 1 сутки после совместного введения баклофена и этанола.

Получены принципиально новые данные о влиянии интоксикации, вызванной введением баклофена и этилового спирта, на молекулярные механизмы инициации ангиогенеза на уровне микроциркуляторного русла в паренхиме лёгких.

Впервые показано, что введение баклофена и его сочетания с этиловым спиртом сопровождается инициацией механизмов, направленных на

усиление мукоциллиарного клиренса и развитие воспалительного процесса в паренхиме лёгких уже в первые часы после отравления.

Получены новые данные о повышении активности репарации и пролиферации эпителия альвеол при указанном типе токсической альтерации лёгких.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты проведённых исследований позволили установить комплекс патогенетических и защитно-приспособительных механизмов, развивающихся в паренхиме лёгочной ткани при воздействии токсической дозы атипичного миорелаксанта баклофена в виде монопрепарата и при его сочетании с этиловым спиртом.

Данные, полученные в ходе проведённого исследования, наряду с результатами химико-токсикологического анализа, могут применяться в практике бюро СМЭ при проведении судебно-медицинской экспертизы отравлений баклофеном для более точной оценки механизма наступления смерти при введении баклофена и его комбинации с этанолом.

Полученные результаты могут служить основой для дальнейших исследований патогенеза угрожающих жизни токсических поражений тканей и органов при отравлении психотропными веществами, в том числе в сочетании с алкоголем.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в 2020 – 2025 гг. В рамках настоящего исследования была применена научная методология, базирующаяся на принципах системного анализа и включающая совокупность формально-логических, общенаучных и специализированных исследовательских методик. Для реализации поставленной цели и решения сформулированных задач было проведено экспериментальное исследование на лабораторных животных (крысах-самцах линии Wistar). Работа с

животными выполнялась в 2021 г. на базе НИИ общей реаниматологии ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии». Анализ гистологических препаратов проводился в 2021 – 2025 гг. на базе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (кафедра нормальной физиологии и кафедра общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института РУДН) и НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». Все экспериментальные процедуры осуществлялись в строгом соответствии с нормами международного и Российского законодательства, регламентирующего юридические и этические аспекты исследований с применением лабораторных животных. В рамках настоящего исследования применялся комплекс современных лабораторных, инструментальных и статистических методов. Все этапы лабораторных исследований были выполнены с использованием сертифицированного оборудования.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты проведённой работы внедрены в учебный процесс кафедры судебной медицины и медицинского права ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, кафедры судебной медицины ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» МЗ РФ, кафедры судебной медицины ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера МЗ РФ, кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования, кафедры судебной медицины ИПО ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Минздрава России, кафедры судебной медицины с курсом правоведения ФГБОУ ВО "Тверской государственный медицинский университет" МЗ РФ; в практику ГБУЗ Астраханской области «Бюро судебно-медицинской экспертизы» МЗ РФ,

ГБУЗ г. Москвы «Бюро судебно-медицинской экспертизы» Департамента здравоохранения г. Москвы; КОГБСЭУЗ «Кировское бюро судебно-медицинской экспертизы» МЗ РФ.

Положения, выносимые на защиту

Введение в организм баклофена и его комбинации с этанолом приводит к развитию ряда изменений функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем, важнейшими из которых являются снижение сатурации крови кислородом, уменьшение ЧДД, повышение системного артериального давления, сопровождающееся положительным хронотропным эффектом, а также появление в лёгких комплекса гистологических изменений, глубина которых зависит от срока, прошедшего с момента введения препарата и от характера его поступления в организм: изолированно или в комбинации с этанолом.

При отравлении баклофеном и его сочетанием с этанолом отмечается усиление процесса накопления полисахаридов в лейкоцитах, что подтверждается при проведении ШИК-реакции и свидетельствует о росте их активности.

При введении баклофена и его комбинации с этанолом в бронхиальном эпителии, альвеолоцитах I типа и нейтрофилах отмечается повышение экспрессии как проапоптотического белка Вах, так и антиапоптотического белка Bcl-2 с увеличением соотношения Вах/Bcl-2 через 3 и 4,5 часа после изолированного поступления баклофена и 4,5 и 24 часа при комбинации баклофена и этанола, что свидетельствует об активации апоптотических процессов в данных структурах в указанные сроки.

Под воздействием баклофена и его комбинации с этанолом происходит усиление экспрессии в лёгочных структурах сосудистого эндотелиального фактора VEGF-A, способствующего инициации ангиогенеза на уровне микроциркуляторного русла и интенсификации мукоциллиарного клиренса,

при этом максимальной степени проявления вышеуказанные процессы достигают через 1 сутки после применения комбинации баклофена и этанола.

Баклофен в виде монопрепарата и в сочетании с этанолом способствует усилению синтеза сурфактантного белка D, при этом данная реакция не зависит от времени, прошедшего с момента отравления и от характера введения: изолированно или в комбинации с этанолом.

Поступление в организм баклофена в токсической дозе как в виде монопрепарата, так и в сочетании с этиловым спиртом, характеризуется в остром периоде развитием комплекса глубоких патоморфологических изменений в паренхиме лёгких, сопровождающихся включением ряда внутриклеточных процессов, имеющих как саногенетический (Bcl-2, SP-D), так и патогенетический (Bax, MUC1) потенциал. Отдельные молекулярные процессы, более выраженные при сочетанном отравлении, такие как усиление экспрессии MUC1 и VEGF-A, могут создавать риск развития необратимых изменений в лёгких в отдалённом периоде.

Степень достоверности.

Достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций обусловлены достаточным объёмом выборки, применением актуальных методологических подходов и проведением корректного статистического анализа первичных данных, который осуществлялся с использованием программных средств «Microsoft Office» 2017 и «Statistica 12.0». Результаты проведённого исследования полностью согласуются с данными, содержащимися в первичной документации.

Апробация результатов работы.

Результаты исследований были доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвящённой 55-летию кафедры судебной медицины медицинского института Российского университета дружбы народов

«Декабрьские чтения по судебной медицине в РУДН: актуальные вопросы судебной медицины и общей патологии» (Москва, 2020), конференции «Вопросы установления тяжести вреда, причинённого здоровью человека в результате воздействия биологического фактора» (Москва, 2020), XXII всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (Москва, 2021), конференции «Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы» (Хабаровск, 2021), XIX симпозиуме с международным участием «Эколого-физиологические проблемы адаптации» (Москва, 2022), IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Агаджаньяновские чтения» (Москва, 2023), научно-практической конференции, посвящённой 30-летию Межрегиональной общественной организации «Судебные медики Сибири» (Томск, 2023), XXIII Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (Москва, 2023), XXX Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины – 2024» (Санкт-Петербург, 2024), «Актуальные вопросы науки и практики при выполнении судебно-химических и химико-токсикологических экспертиз», посвященный памяти профессора Е.М. Саломатина (Москва, 2025), Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы судебной медицины и судебной стоматологии», посвященной 55-летию кафедры судебной медицины и медицинского права Российского университета медицины (Москва, 2025), на совместном заседании кафедры нормальной физиологии и кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова медицинского института РУДН, 2025 г.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 32 научные работы, из них: 16 работ в журналах, индексируемых в международных базах цитирования

(PubMed, WoS, Scopus, RSCI), 1 статья – в журнале из перечня, рекомендованного ВАК Минобрнауки РФ, 5 зарегистрированных баз данных.

Структура и объём диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, 3-х глав, в которых изложены результаты собственного исследования, главы с обсуждением полученных результатов, заключения и списка литературы. Диссертация изложена на 241 странице печатного текста, содержит 26 таблиц и 58 рисунков. Библиография включает в себя 382 источника российской и зарубежной литературы.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общая характеристика гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК)

В качестве одного из ключевых тормозных нейромедиаторов центральной нервной системы выступает γ -аминомасляная кислота, также известная как ГАМК. Этот нейромедиатор синтезируется путём отщепления карбоксильной группы от молекулы глутамата. Согласно исследованиям [Siegel E. et al., 1983], присутствие данного соединения зафиксировано в различных отделах ЦНС, включая серое вещество головного мозга, фронтальные доли, а также глубинные структуры - таламус, гиппокамп, гипоталамус и ретикулярную формацию, подкорковые ядра, хвостатое ядро и бледный шар [Митрохин К.В. и др., 2018].

Синтез ГАМК из глутамата происходит под воздействием фермента глутаматдекарбоксилазы (GAD), который, в свою очередь, требует присутствия пиридоксаль-5'-фосфата (витамина B6) в качестве кофактора. Известны два основных изофермента GAD: GAD65 и GAD67, кодируемые разными генами и различающиеся по локализации и способу регуляции [Soghomonian J.J. et al., 1998]. После высвобождения в синаптическую щель ГАМК либо связывается с рецепторами, либо реабсорбируется обратно в пресинаптическое окончание и глиальные клетки при помощи транспортеров ГАМК (GATs). В глиальных клетках ГАМК метаболизируется ферментом ГАМК-трансаминазой (GABA-T) до сукцинат-полуальдегида, который затем превращается в сукцинат и входит в цикл Кребса [Owens D.F. et al., 2002].

ГАМК выполняет множество функций в различных отделах нервной системы, включая спинальные нейроны, обонятельные пути, ретинальные структуры и ткань мозжечка. Механизм перемещения данного нейромедиатора из внутриклеточного пространства в пресинаптические везикулы основан на протонном градиенте. Процесс реализуется поэтапно: первоначально происходит перемещение хлорид-ионов, после чего осуществляется транслокация молекул ГАМК, везикулярный перенос которой может протекать как с участием специфического фермента VGAT1

(vesiculo-granular amino acid transporter), так и альтернативным путём – без его участия [Olsen R.W. et al., 2017; Nemezc A. et al., 2016].

Особый интерес представляет способность VGAT1 обеспечивать везикулярный транспорт не только ГАМК, но и глицина – другого ключевого тормозного медиатора. Последующее перемещение ГАМК в синаптическом пространстве контролируется специализированными транспортными белками – GAT1, GAT2 и GAT3 (granular amino acid transporter), экспрессируемыми как нейрональными клетками, так и глией астроцитов. Транспортный механизм ГАМК функционирует в сопряжении с котранспортом двух натриевых ионов и одного хлорид-иона [Sieghart W. et al., 2006; Nevers W. et al., 1998].

ГАМК играет важнейшую роль в энергетическом метаболизме мозга, способствуя более эффективной утилизации глюкозы и улучшению церебрального кровотока. Особый интерес представляют синтетические производные этого вещества, такие как пирацетам, аминалон и оксibuтират натрия, которые стимулируют формирование межнейронных связей. Благодаря способности улучшать память, они широко применяются в медицинской практике для реабилитации после повреждений головного мозга различного генеза. При активации ГАМКа рецепторов наблюдается деполяризация нейронов [Sternbach L. et al., 1979; Sigel E. et al., 1982].

Физиологические эффекты ГАМК реализуются через специфические рецепторы А, В и С типов. При этом рецепторы А и С типов являются ионотропными, а В-типа – метаботропными [Matveeva E.D. et al., 2003; Keramidas A. et al., 2004].

ГАМКа-рецепторы – это лиганд-зависимые ионные каналы, которые при связывании ГАМК открываются, позволяя хлорид-ионам проходить через мембрану клетки. Это приводит к мгновенной гиперполяризации мембраны и снижению возбудимости нейрона [Olsen R.W. et al., 2009]. Активация этих рецепторов определяется электрохимической активностью вышеупомянутых ионов на постсинаптической мембране [Laverty D. et al.,

2019; Comenencia-Ortiz E. et al., 2014]. Структура ГАМК_A-рецепторов включает не только специфические сайты связывания агонистов, но и различные модуляторные неспецифические сайты [Sieghart W. et al., 2015; Sigel E. et al., 1983; Sieghart W. et al., 2018; Sigel E. et al., 2018; Castellano D. et al., 2020]. К ним относятся бензодиазепиновые сайты, повышающие сродство рецепторов к агонистам ГАМК-рецепторов, и барбитуровые сайты, пролонгирующие период открытого состояния ионных каналов [Sieghart W. et al., 2015; Sieghart W. et al., 2006; Sternbach L. et al., 1979; Sigel E. et al., 1983; Sieghart W. et al., 2018; Sigel E. et al., 2018; Castellano D. et al., 2020]. Также существуют нейростероидные и этаноловые неспецифические сайты.

ГАМК_B-рецепторы являются метаботропными и обнаружены как на пресинаптических, так и на постсинаптических мембранах [Evenseth L.S.M. et al., 2020]. Они связаны с G-белками, которые при активации вызывают открытие калиевых каналов (K⁺) и/или ингибируют аденилатциклазу. В то же время на постсинаптической мембране возникает специфический «быстрый» ионотропный ответ, реализуемый путём длительной гиперполяризации. Известно, что активация ГАМК_B-рецепторов приводит к снижению высвобождения нейромедиаторов и гиперполяризации мембраны. На пресинаптической мембране активация ГАМК_B-рецепторов приводит к ингибированию экзоцитоза двух ключевых нейромедиаторов: ГАМК в тормозных синапсах и глутамата в возбуждающих терминалях [Митрохин К.В. и др., 2018; Tan K. et al., 2011; Li D. et al., 2024]. Баклофен является агонистом ГАМК_B-рецепторов и используется для лечения спастичности [Bowery N G. et al., 1993].

ГАМК_C-рецепторы обладают уникальным фармакологическим профилем, существенно отличающимся от рецепторов ГАМК A и B типов. Их особенностью является нечувствительность к воздействию бикикуллина, а также к аллостерическим модуляторам и некоторым агонистам ГАМК_A-рецепторов [Jacob T. et al., 2019]. Однако были выявлены их селективные

агонисты [Mortensen M. et al., 2011; Keramidas A. et al., 2004; Masiulis S. et al., 2019].

1.2. Общая характеристика агонистов ГАМК-В-рецепторов

1.2.1. Баклофен

Баклофен является миорелаксантом центрального действия и представляет собой производное ГАМК с атомом хлора в пара-положении фенильного кольца. Это структурная особенность отличает его от фенибута. Фармакологическое действие баклофена обусловлено активацией пресинаптических ГАМК-рецепторов, что приводит к снижению высвобождения возбуждающих медиаторов – аспартата и глутамата [Митрохин К.В. и др., 2018].

Введение баклофена вызывает выраженное торможение моносинаптических и полисинаптических рефлексов спинного мозга. Эти эффекты связаны с активацией ингибирующей ГАМК-ергической системы. Терапевтические свойства препарата проявляются тремя основными эффектами: снижением мышечного тонуса, развитием анальгезии и седативным действием [Aalaa M. et al., 2024; Kumru H. et al., 2020; Ness T.J. et al., 2021].

В настоящее время баклофен находит широкое применение в клинической практике. Его назначают при ряде неврологических заболеваниях и травмах для купирования спастических состояний [Hon A.J. et al., 2020; Jacobs N. et al., 2021; Panagopoulos D. et al., 2020; Pointon R.S. et al., 2020]; кроме того, в онкологии препарат входит в состав комплексной терапии болевого синдрома [Woodward R. et al., 1993; Silberstein S. et al., 2011; Garbutt J. et al., 2010; Agabio R. et al., 2013; Gal O. et al., 2025].

1.2.2. Фенибут

Фенибут, известный также под торговыми наименованиями ноофен и бифрен, представляет собой бета-фенильное производное ГАМК и является метаболическим ноотропом. В основе его терапевтического действия лежит

непосредственное взаимодействие со специфическими участками ГАМК-рецепторов. Фармакологический профиль препарата характеризуется сочетанием трёх основных эффектов: успокаивающего действия, антиагрегационной и антиоксидантной активности. Спектр клинического применения фенибута весьма разнообразен: в неврологической практике его назначают при когнитивных расстройствах и психосоматических заболеваниях сердечно-сосудистой и пищеварительной систем. В психиатрии препарат используется для купирования алкогольного абстинентного синдрома [Кузнецов Б.В. и др., 2015; Veraha E.M. et al., 2016; Echeverry-Alzate V. et al., 2021; Reynaud M. et al., 2017; Simon N. et al., 2018].

1.2.3. Цитрокард

Цитрокард, представляющий собой цитратную соль фенильного производного ГАМК, относится к агонистам ГАМК_B-рецепторов. Механизм действия данного ноотропного препарата аналогичен фенибуту. Несмотря на общее сходство терапевтических эффектов препаратов, цитрокард имеет существенное отличие – отсутствие психостимулирующей активности [Щербакова Т. и др., 2015; Багметова В. и др., 2015].

1.3. Характеристика баклофена

1.3.1. Общая характеристика баклофена

Среди миорелаксантов центрального действия особое место занимает баклофен, представленный на фармацевтическом рынке под различными торговыми наименованиями: Лиорезал, Баклосан и Спастин [Видадь, 2025]. Основной фармакологический эффект данного препарата – миорелаксирующий. Он ингибирует моно- и полисинаптические спинальные рефлексы, что приводит к снижению мышечного тонуса. Баклофен проявляет выраженные анальгетические свойства [Машковский М.Д. и др., 2025; Видадь, 2025; Ness T.J. et al., 2021].

По химическому строению данный препарат представляет собой производное гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и структурно сходен с

аминалоном и фенибутом. Отличительной чертой молекулы баклофена является наличие атома хлора в пара-положении фенильного кольца [Беликов В. и др., 2007; Веселовская Н. и др., 2000; Крамаренко В. и др., 1989; Хабриев Н. и др., 2010]. Молекулярная масса баклофена - 213,7 единиц.

Баклофен представляет собой порошок белого цвета умеренно растворимый в воде, но практически нерастворимый в 96%-ном этаноле. В апротонных органических растворителях, таких как ацетон, диэтиловый эфир и хлороформ, вещество практически не диссоциирует, его растворимость крайне низка. В водной среде баклофен проявляет слабокислую реакцию, что связано с различной степенью ионизации его функциональных групп: аминогруппа протонируется менее интенсивно по сравнению с карбоксильной. Температура плавления соединения составляет 207°C [Moffat A.C. et al., 2011].

На фармацевтическом рынке баклофен представлен в двух лекарственных формах. Компания Polpharma (Польша) выпускает препарат в виде таблеток в дозировке 10 или 25 мг. Швейцарская фирма NOVARTIS PHARMA STEIN производит инъекционные растворы для интратекального (подоболочечного) введения: доступны ампулы объемом от 1 до 5 мл с концентрацией действующего вещества от 0,05 мг/мл до 2 мг/мл [Машковский М.Д., 2025; Видаль, 2025; Albright A.L. et al., 2006; Alden T.D. et al., 2002; Creamer M. et al., 2018; Филатов Е.В. и др., 2020; Dressler D. et al., 2015; Follett K.A. et al., 2000; Furr-Stimming E. et al., 2014; Viana Pinto L. et al., 2024].

Наличие одновременно карбоксильной и аминогруппы в структуре молекулы баклофена обуславливает его амфотерные свойства ($pK_1=3,9$ и $pK_2=9,6$), благодаря чему он способен растворяться как в разбавленных кислотах, так и в растворах с щелочной реакцией [Moffat A.C. et al., 2011]. pH среды влияет на проявление электронодонорных или электроноакцепторных характеристик молекулы препарата. При значениях pH ниже pK_1

преобладают формы баклофена с положительным зарядом за счёт протонирования функциональных групп [Швайкова М и др., 1975].

Как производное аминокислоты, баклофен обладает хиральностью и существует в виде R- и S-энантиомеров [Moffat A.C. et al., 2011].

В ультрафиолетовой области спектра кислотный раствор баклофена демонстрирует наличие трёх характерных полос абсорбции: λ макс = 259, 266 и 274 нм [European Pharmacopoeia, 2007].

При анализе инфракрасного спектра баклофена, полученного в таблетке с бромидом калия, выявляются характерные полосы поглощения при 1527, 835, 1574, 1495, 1624 и 1095 см^{-1} [Moffat A.C. et al., 2011].

При масс-спектрометрическом исследовании баклофена наиболее интенсивные пики дают ионы массой 30, 138, 195, 140, 103, 197, 77, 196 [Moffat A.C. et al., 2011].

1.3.2. История синтеза и введения баклофена в клиническую практику

Впервые баклофен был синтезирован в исследовательских лабораториях Ciba-Geigy (ныне часть Novartis, Швейцария) и изначально разрабатывался как противоэпилептический препарат. Несмотря на отсутствие значимой эффективности в качестве антиконвульсанта, при применении препарата было выявлено клинически значимое улучшение состояния пациентов с постинсультными состояниями, травматическими повреждениями головного мозга и мышечной спастичностью [Baclofen Monograph for Professionals, 2019; Baclofen: Martindale, 2017; Balsara K. et al., 2018; Kuo C. et al., 2018; Park K.D. et al., 2024; Serrano-Regal M.P. et al., 2022; Stampas A. et al., 2022; Ullah S. et al., 2019; van de Pol L.A. et al., 2024].

Первоначально препарат был представлен исключительно в лекарственной форме для перорального применения. Однако последующее появление раствора для интратекального (подоболочечного) введения позволило достичь более выраженного терапевтического эффекта при существенном снижении риска побочных реакций, характерных в случае

применения таблетированных форм [Морозов И.Н. и др., 2021; Морозов И.Н. и др., 2018; Морозов И.Н. и др., 2024; Декопов А.В. и др., 2019; Schiess M. et al., 2020; van den Brink W. et al., 2020; Крупицкий Е. и др., 2015; Archibold K. et al., 2025; Balaratnam M.S. et al., 2022; Boster A.L. et al., 2016; Grana E. et al., 2023; Gunnarsson S. et al., 2023; Abraham M. et al., 2020]. Позже появились особые системы для дозированного введения препарата этим способом [Kaye A.D. et al., 2025; Phillips M.M. et al., 2015; Ryan M.V. et al., 2024].

В 1977 году FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств) одобрило баклофен под торговым названием Lioresal производства компании "Novartis" (Швейцария). В 1980-х годах препарат получил одобрение под другими торговыми наименованиями [Baclofen Monograph for Professionals, 2019].

1.3.3. Показания к применению баклофена

Показания к применению баклофена включают в себя широкий круг неврологических состояний, сопровождающихся повышением мышечного тонуса. Препарат успешно применяется при рассеянном склерозе, оказывая миорелаксирующее действие и облегчая болезненные спазмы у пациентов с этим заболеванием, улучшает их мобильность и качество жизни [Recand T. et al., 2011; Pellkofer H.L. et al., 2021; Reynard A.K. et al., 2014].

Баклофен эффективно уменьшает спастичность, возникающую вследствие травматических повреждений спинного мозга и других патологических состояний, например, опухолевых процессов, сирингомиелии, заболеваний двигательных мотонейронов и миелита. Данный препарат эффективен при цереброваскулярных нарушениях, менингите (комплексная терапия) и черепно-мозговых травмах. Особенно высокая эффективность лечения баклофеном отмечается у пациентов с детским церебральным параличом [Berman C.M. et al., 2015; Berweck S. et al., 2014; Biering-Soerensen B. et al., 2022; Buizer A.I. et al., 2019].

Баклофен может быть назначен и при других состояниях, сопровождающихся спастичностью, таких как боковой амиотрофический склероз (БАС), болезнь Паркинсона и постинсультная спастичность при условии тщательной оценки рисков и пользы для пациента [Bhidayasiri R. et al., 2018], может применяться в минимальной дозировке при упорной икоте [Ehret C.J. et al., 2024], изучалась его эффективность при тошноте и рвоте [Konno D. et al., 2022]. Также рассматривалась возможность назначения баклофена в комплексной терапии у пациентов с аутизмом [Mahdavinab S.M. et al., 2019; Sharghi S. et al., 2023]. Отдельно проводилась оценка его эффективности в лечении алкогольной зависимости, однако, был сделан вывод о необходимости проведения дополнительных исследований для окончательного определения целесообразности применения препарата по этому показанию [Beck A. et al., 2018; Veraha E.M. et al., 2016; Creamer M. et al., 2018; Pierce M. et al., 2018].

В исследованиях 2005 [Kampman K.M. et al, 2005], 2013 [Agabio R. et al., 2013] 2014 [Haney M. et al., 2014] года указано на эффективность баклофена в терапии кокаиновой и каннабиноидной зависимости, особенно у лиц, длительно принимающих эти вещества, и на способность препарата смягчать проявления абстинентного синдрома [Haney M. et al., 2014]. Была продемонстрирована способность баклофена снижать вероятность рецидивов у пациентов с наркотической зависимостью [Agabio R. et al., 2013; Keniche A. et al, 2017].

1.3.4. Механизм действия баклофена

Баклофен относится к пара-хлорфенилгаммааминомасляным кислотам и обладает сложным, многогранным механизмом фармакологического действия [Froestl W. et al., 2010; Yogeewari P. et al., 2006; Mezler M. et al., 2001; Carter L. et al., 2008].

Считается, что миорелаксирующий эффект баклофена обусловлен преимущественно торможением как моносинаптических, так и полисинаптических спинальных рефлексов в сочетании со снижением

активности гамма-мотонейронов. Основное влияние препарат оказывает на синаптическое взаимодействие между рефлекторными коллатеральными альфа-1-мышечных волокон и альфа-мотонейронами эфферентного звена гамма-петли. Воздействие на этот участок сопровождается снижением активности мышечных веретён. В отличие от деполяризующих миорелаксантов или ботулотоксина баклофен не нарушает передачу возбуждения в нервно-мышечном синапсе. Фармакологический эффект реализуется посредством активации пресинаптических ГАМКб-рецепторов типа с последующим угнетением выброса возбуждающих аминокислот – глутамата и аспартата [Carter L.P. et al., 2008].

Баклофен проявляет выраженную анальгезирующую активность благодаря стимуляции тетраэтиламмоний-чувствительных калиевых каналов [Reis G. et al., 2006]. Механизмы развития обезболивающего эффекта многообразны [Yekkirala A.S. et al., 2017]. Во-первых, анальгетическое действие связано с активацией опиоидной системы: баклофен способствует высвобождению эндогенных опиатных соединений в стриатуме [Bowen S.E. et al., 2004]. Во-вторых, возникновение обезболивающего эффекта происходит через катехоламинергическую регуляцию посредством ГАМК-зависимой активации адренергических и дофаминергических путей на уровне корковых и субкортикальных отделов головного мозга [Zvejniece L. et al., 2015; Potes C. et al., 2006; van Nieuwenhuijzen P. et al., 2009]. Выраженный анальгетический эффект обусловлен также способностью препарата модулировать деятельность различных нейромедиаторных систем: адренергической, дофаминовой и холинергической [Alles S.R. et al., 2018; Liu P. et al., 2018]. Высокая эффективность баклофена при купировании болевого синдрома подтверждена многочисленными экспериментальными исследованиями. Так С.С. Potes с коллегами (2006) выявили угнетение ноцицептивной передачи через активацию ГАМКб-рецепторов вентробазального комплекса у крыс при моделировании моноартрита [Potes C. et al., 2006].

1.3.5. Фармакокинетика и фармакодинамика баклофена

После перорального введения баклофен быстро и практически полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Его системная биодоступность составляет примерно 70–80%. Уже через 30-45 минут после однократного приёма дозы в 40 мг наблюдается появление терапевтического эффекта. Пиковая концентрация баклофена в плазме крови варьирует от 0,3 до 0,6 мкг/мл и регистрируется через 2-3 часа после введения препарата внутрь. Максимальные уровни основного метаболита – бета-[*p*-хлорфенил]-гамма-гидроксимасляной кислоты (менее 0,2 мкг/мл) фиксируются спустя 4-4,5 часа с момента перорального приёма препарата [Product Information Clofen, 2017; Baclofen Monograph for Professionals, 2019].

Баклофен относительно быстро распределяется по тканям организма: его альфа-фаза полураспределения составляет примерно полчаса, а среднее время завершения этого процесса – около $1,3 \pm 0,7$ ч. Примерный объём распределения – 0,8 л/кг. Степень связывания баклофена с белками плазмы – около 30%. Несмотря на ограниченность данных о распределении препарата по органам и тканям у человека, исследования на животных подтверждают способность баклофена проникать во внутренние органы – прежде всего, головной мозг, лёгкие, сердце, печень и почки; при этом скорость его выведения из структур центральной нервной системы крайне низка [van Nieuwenhuijzen P. et al., 2009].

Выведение баклофена осуществляется главным образом через почки – приблизительно от 85 до 90% принятой дозы. Препарат элиминируется с мочой в неизменённом виде [Product Information Clofen, 2017; Baclofen Monograph for Professionals, 2019; Bowman A., et al. 2019], ещё до 10% экскретируется кишечником. За первые шесть часов выводится две трети препарата; спустя сутки – 80%, а окончательное удаление баклофена из организма происходит за трое суток [Product Information Clofen, 2017]. Около пятнадцати процентов вещества подвергается биотрансформации в печени посредством реакций дезаминирования и окисления с последующим

включением метаболитов в цикл Кребса. В среднем период полувыведения составляет около 3-4 часов (диапазон: от 2 до 6 часов).

В случаях отравления концентрация баклофена в сыворотке крови может достигать значений от 1,1 до 3,5 мкг/мл при выраженных токсических эффектах и до 17 мкг/мл при летальном исходе; содержание препарата в моче может составлять до 760 мкг/мл [Машковский М.Д., 2025; Heetla H. et al., 2016; Dhiman V. et al., 2025].

1.3.6. Особенности метаболизма баклофена

Биотрансформации подвергается примерно пятнадцать процентов введённой дозы баклофена. Процесс протекает преимущественно в гепатоцитах. Исследования *in vitro* и *in vivo* указывают на то, что основным направлением биотрансформации баклофена служит реакция дезаминирования с образованием β -(*p*-хлорфенил)-4-гидроксимасляной кислоты – соединения, проявляющего значительно меньшую активность в отношении ГАМК_B-рецепторов по сравнению с исходным препаратом [Sanchez-Ponce R. et al., 2012]. Примечательна стереоселективность данного процесса: дезаминированию способен подвергаться только *S*-энантиомер баклофена [Product Information Clofen, 2017; Baclofen Monograph for Professionals, 2019; Sanchez-Ponce R. et al., 2012; Chen L. et al., 2023; Newsholme E.A. et al., 1983]. Ферментом, катализирующим эту реакцию, является, вероятно, ГАМК-трансаминаза (ГАВА-Т), хотя окончательная его идентификация требует дополнительных исследований [Echeverry-Alzate V. et al., 2021; Baclofen Monograph for Professionals, 2019].

1.3.7. Влияние баклофена на центральную нервную систему

Баклофен способен к накоплению в структурах ЦНС, что может приводить к развитию прямого нейротоксического эффекта [Muanda F. et al., 2019; Chartier M. et al., 2018]. Среди наиболее серьёзных осложнений терапии данным препаратом особое место занимает развитие энцефалопатии [Chartier M. et al., 2018; Hwang Y.J. et al., 2023], что было подтверждено в эксперименте на крысах при введении дозы 16 мг/кг.

Электроэнцефалографическое исследование выявило характерные явления: появление трёхфазных острых волн, эпилептиформную активность [Михайлов А. и др., 2017].

Особое внимание следует обращать при назначении баклофена пациентам с заболеваниями почек [Bowman A. et al., 2019]. В Онтарио было проведено масштабное исследование (2007-2018 гг.), включавшее анализ данных приблизительно 16 000 пациентов с почечной недостаточностью, получавших баклофен, и контрольной группы из 300 000 пациентов с аналогичным заболеванием, не подвергавшихся терапии данным препаратом. Исследование оценивало влияние различных дозировок баклофена. Результаты показали, что в группе, получавшей высокие дозы баклофена, частота госпитализаций по причине церебральных нарушений составила 1,11% (108 случаев из 9707), в то время как в группе с низкими дозами этот показатель был значительно ниже – 0,42% (26 случаев из 6235) [Muanda F. et al., 2019].

Представлен клинический случай острой интоксикации баклофеном, предпринятой с суицидальной целью, осложнившийся развитием глубокой комы. В первые 24 часа после отравления на электроэнцефалограмме был зафиксирован паттерн «вспышка-подавление», который обычно связывают с тяжёлыми поражениями головного мозга. Дальнейшее клиническое наблюдение выявило обратимость данных изменений при условии проведения соответствующей терапии, что сопровождалось улучшением неврологического статуса пациента [Михайлов А. и др., 2017].

1.3.8. Синдром отмены

Резкое прекращение применения баклофена, даже в случае приёма в рекомендованных терапевтических дозах, сопряжено с потенциальным риском развития синдрома отмены [Alvis B.D. et al., 2017; Romito J.W. et al., 2021]. Во избежание нежелательных последствий, прекращение терапии данным препаратом необходимо осуществлять согласно схеме,

предусматривающей постепенное уменьшение дозы [Chartier M. et al., 2018; Habibian S. et al., 2019; Girish K. et al., 2016].

Постоянное применение баклофена приводит к адаптационным изменениям в ГАМК_B-рецепторах, включая снижение их плотности и изменение их чувствительности [Habibian S. et al., 2019]. При резкой отмене препарата происходит дисбаланс в нейротрансмиссии, что приводит к гиперактивности нейронов и развитию клинических проявлений синдрома отмены [Parker-Pitts C.K. et al., 2020; Salazar M.L. et al., 2008].

Кроме того, баклофен оказывает влияние на дофаминергическую систему. В частности, прекращение приёма баклофена может приводить к снижению стимуляции дофаминовых рецепторов, вызывая тревогу, депрессию и другие симптомы [Scarpino M. et al., 2022].

Синдром отмены баклофена характеризуется различной степенью тяжести:

– При лёгкой форме наблюдаются инсомния, повышенная раздражительность и эмоциональная лабильность [de Witte L.D. et al., 2016];

– Умеренная степень проявляется рядом симптомов со стороны ЖКТ (абдоминальные боли, диспепсические расстройства), а также вегетативными нарушениями (тахикардия, гипергидроз), выраженным тремором конечностей и резким снижением артериального давления [Leung N.Y. et al., 2006; Baclofen Monograph for Professionals, 2019];

– Тяжёлая форма синдрома отмены сопровождается гипертермией, психомоторным возбуждением [de Witte L.D. et al., 2016], появлением галлюцинаций, спутанностью сознания, бредом и возможным развитием судорожного синдрома [Sato K. et al., 2022]. Серьёзные последствия, вплоть до летального исхода, отмечаются со стороны сердечно-сосудистой системы [Cardoso A. et al., 2014].

Симптоматика развивается в интервале от 4 до 24 часов после последнего приёма препарата, достигая максимальной выраженности через 36-48 часов после пропущенной дозы [Mohammed I. et al., 2004; Hansen C. et

al., 2007; Motta F. et al., 2014; Motta F. et al., 2007; Hansen C. et al., 2007; Alden T. et al., 2002; Shirley K. et al., 2006].

1.3.9. Симптомы передозировки и острой интоксикации при применении баклофена

Введение баклофена в дозах, превышающих терапевтические, может вызвать развитие острого отравления [Charifou Y. et al., 2016]. Клиническая картина передозировки характеризуется разнообразием симптомов, интенсивность которых зависит от количества принятого препарата, возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний и возможного сочетания с другими психоактивными веществами.

Наблюдаются нарушения со стороны ЖКТ, признаки дисфункции вегетативной нервной системы (сухость слизистых оболочек рта, дизурия). Возможно развитие парестезий, мышечной слабости различной степени (миастения), мышечных болей (миалгии), атаксии, непроизвольных движений глазного яблока (нистагм) [Yun S.Y. et al., 2024]. Изменения со стороны центральной нервной системы включают в себя нарушение аккомодационного рефлекса глаза, исчезновение корнеального рефлекса; развитие мышечной гипотонии; возможно появление клонических судорог [Katyal R. et al., 2019; Rolland B. et al., 2012; Patt A. et al., 2023] и снижение рефлексов вплоть до их полного исчезновения [Farhat S. et al., 2020]. Также могут развиваться психические нарушения – от эйфорических состояний до апатии и депрессии; отмечаются случаи галлюцинаций [de Witte L.D. et al., 2016].

При длительном применении препарата возможно токсическое поражение печени и повышенный риск увеличения массы тела [Baclofen Monograph for Professionals, 2019; Kimoto Y. et al., 2023; Ostermann M. et al., 2000].

Биохимический анализ крови может выявить рост уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и трансаминаз печени –

аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) [Baclufen Monograph for Professionals, 2019].

Для острых отравлений баклофеном характерны дыхательные расстройства – одышка или учащённое дыхание – и сердечно-сосудистые нарушения – тахикардии, брадикардия [Roberge R.J. et al., 1994].

В отсутствие специфического антидота, лечение при острых отравлениях баклофеном включает терапевтические мероприятия, направленные на поддержание жизненно важных функций организма, купирование симптомов интоксикации и поддерживающую терапию [de Marcellus C. et al., 2019]. Комплекс мер включает промывание желудка (с обязательной предварительной интубацией трахеи при коматозном состоянии пациента) и введение энтеросорбентов, например, активированного угля. При необходимости возможно применение солевых слабительных [Ghannoum I. et al., 2021].

1.3.10. Эпидемиология отравлений баклофеном

Доступные эпидемиологические данные свидетельствуют о растущей распространённости отравлений баклофеном. Согласно сведениям Американской ассоциации центров контроля отравлений (AAPCC), в период с 2005 по 2014 год количество зарегистрированных случаев отравлений баклофеном увеличилось на 67% [Mowry, J.V. et al., 2015] и продолжает возрастать [Franchitto N. et al., 2018].

Во многих случаях отравления баклофеном являются результатом преднамеренной передозировки, часто в сочетании с другими психоактивными веществами, такими как алкоголь или опиоиды [Roxburgh A. et al., 2016].

На территории РФ около 7 % лекарственных отравлений – это отравления баклофеном. Часто при таких отравлениях отмечается наличие ещё одного токсиканта – этанола.

1.3.11. Взаимодействие баклофена с другими препаратами

Баклофен может быть назначен как монопрепарат или как компонент комбинированной фармакотерапии. При этом, с целью снижения вероятности развития нежелательных побочных реакций, необходимо проводить тщательный анализ возможных лекарственных взаимодействий.

При необходимости применения баклофена у пациентов, принимающих гипотензивные препараты, следует учитывать возможность аддитивного снижения артериального давления. Баклофен обладает способностью уменьшать симпатическую активность, что может дополнительно усиливать гипотензивный эффект других препаратов, воздействующих на артериальное давление. Например, одновременное применение баклофена и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) и других подобных препаратов, способно усилить их гипотензивный эффект [Product Information Clofen, 2017; Baclofen Monograph for Professionals, 2019; Машковский М.Д., 2025]. Это обуславливает необходимость пересмотра дозировок и обязательного мониторинга артериального давления.

Совместный приём баклофена и этанола категорически противопоказан из-за риска выраженного угнетения ЦНС и документированных случаев судорожных приступов [Product Information Clofen, 2017; Baclofen Monograph for Professionals, 2019; Машковский М.Д., 2025]. Фармакодинамическое взаимодействие между баклофеном и этанолом обусловлено их общим влиянием на ГАМК-ергическую нейротрансмиссию. Баклофен действует как агонист ГАМК_B-рецепторов, стимулируя тормозные нейронные пути в спинном и головном мозге, что приводит к снижению возбудимости и миорелаксации. Этанол также усиливает ГАМК-ергическую передачу, связываясь с ГАМК_A-рецепторами и увеличивая приток ионов хлора, вызывая гипополяризацию нейронов и угнетение ЦНС [Olsen R.W., 2017]. Таким образом, совместное применение баклофена и этанола может привести к потенцированию угнетающего действия на ЦНС, что выражается в

усилении седативного эффекта, сонливости, головокружении, нарушении координации движений и когнитивных функций [Bowery N.G. et al., 2016]. В тяжёлых случаях, особенно при высоких дозах обоих веществ, возможно развитие дыхательной недостаточности, комы и даже летального исхода [Leung N.Y. et al., 2006; Belisle Haley C. et al., 2023].

Исследование, опубликованное в журнале “Journal of Clinical Psychopharmacology”, показало, что пациенты, получавшие баклофен и одновременно употреблявшие алкоголь, чаще испытывали побочные эффекты, такие как седация и нарушение равновесия, по сравнению с пациентами, принимавшими только баклофен [Rolland B. et al., 2013]. Отчёты о случаях также описывают эпизоды тяжёлого угнетения ЦНС и респираторного дистресс-синдрома у пациентов, злоупотреблявших баклофеном в сочетании с алкоголем [Świątek G. et al., 2023].

Особое внимание следует уделять взаимодействию баклофена с трициклическими антидепрессантами (ТЦА). Совместное применение может потенцировать седативный эффект баклофена и ТЦА, а также увеличивать риск развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, таких как ортостатическая гипотензия и аритмии. Клинические исследования демонстрируют, что взаимодействие баклофена и amitriptyline, одного из наиболее часто используемых ТЦА, может приводить к значительному усилению сонливости и ухудшению когнитивных показателей [Машковский М.Д., 2025; Chern T.L. et al., 1996]. При сочетании с препаратами лития и вальпроатом наблюдается повышенная двигательная активность [Product Information Clofen, 2017; Baclofen Monograph for Professionals, 2019; Машковский М.Д., 2025; Czuczwar M. et al., 2001].

Препараты, снижающие почечную функцию, замедляют выведение баклофена, что создаёт риск токсического воздействия. В подобных случаях требуется корректировка доз [Cheong M. et al., 2020].

Взаимодействие с бензодиазепинами усиливает угнетающее влияние на ЦНС, повышая риск развития судорожного синдрома [Chern T. et al., 1996].

Экспериментальные исследования на животных демонстрируют способность баклофена ускорять метаболизм дофамина. Однако у человека приём этого средства не вызывает значимых изменений концентраций метаболитов серотонина (5-гидроксииндолуксусной кислоты) или продуктов обмена дофамина в цереброспинальной жидкости [He Q. et al., 2020; Hsu Y. et al., 2012].

Одновременное применение баклофена с препаратами, содержащими леводопу и карбидопу, требует осторожности. Баклофен может ослаблять действие леводопы, а также усугублять дискинезии, вызванные данным препаратом. Мониторинг двигательной активности и неврологического статуса является ключевым для оптимизации терапии у пациентов с болезнью Паркинсона, получающих баклофен. Сообщается также о том, что у пациентов с данным заболеванием сочетание терапии баклофеном с леводопой может вызывать появление галлюцинаций, дезориентацию во времени и пространстве и развитие психомоторного возбуждения [de Witte L. D., 2016; Baclofen Monograph for Professionals, 2019].

При лечении спастичности, вызванной повреждением спинного мозга или рассеянным склерозом, баклофен часто назначается в комбинации с другими миорелаксантами, такими как тизанидин. Применение данной комбинации требует осторожности, так как может приводить к аддитивному снижению мышечного тонуса и увеличению риска развития слабости и падений [Chou R. et al., 2004.].

Инtrateкальное введение баклофена в сочетании с фентанилом или пропофолом приводит к усилению анальгетического эффекта, но резко повышает вероятность развития нарушений функции сердечно-сосудистой системы и появления судорог [Ertzgaard P. et al., 2017; Fromm G.H. et al., 1994; Pucks-Faes E. et al., 2018].

Совместное применение баклофена с препаратами, влияющими на функцию почек, а также у пациентов с почечной недостаточностью требует коррекции его дозы. Баклофен выводится преимущественно с мочой, и

нарушение функции почек может приводить к увеличению его концентрации в плазме крови и повышению риска развития побочных эффектов [Mitsuboshi S. et al., 2021].

1.3.12. Гистологические изменения во внутренних органах при отравлении баклофеном

Интоксикация баклофеном вызывает развитие выраженных расстройств кровообращения. Стенки сосудов подвергаются утолщению, отмечается их инфильтрация плазмой, десквамация клеток эндотелия, что приводит к развитию периваскулярных кровоизлияний [Issa S.Y., 2018].

В миокарде выявляют характерные патологические изменения. Обнаруживаются скопления эозинофильных волокон, при этом кардиомиоциты содержат как нормохромные, так и гиперхромные ядра. Пространства между волокнами расширены из-за развития интерстициального отёка, заполнены экссудатом бледно-розового цвета. Клетки эндотелия сосудов характеризуются наличием удлинённых, преимущественно гиперхромных ядер, которые интенсивно окрашиваются гематоксилином. Характерно наличие контрактурных повреждений мышечных волокон и дегенеративные изменения миофибрилл с развитием клеточной реакции [Асанов А. и др., 2020].

В эндотелии интрамуральных артерий миокарда отмечают наличие округлых ядер и образование околядерных вакуолей. Межжелудочковая перегородка содержит эозинофильные мышечные волокна; отмечаются признаки интерстициального отёка. Примечательно, что правый желудочек демонстрирует менее выраженные изменения по сравнению с левым. Хроматин в большинстве ядер имеет мелкоглыбчатую структуру. В правом желудочке наблюдаются диапедезные, а в папиллярной мышце – периваскулярные кровоизлияния. На границе желудочков отмечается расширение лимфатических капилляров [Асанов А. и др., 2020].

Патологические изменения в головном мозге характеризуются существенными нарушениями структуры нейронов. Отмечается их

выраженное набухание, смещение ядер, формирование «тёмных» клеток, кариолизис, образование клеток-теней и активация нейронофагии. Клеточные элементы претерпевают комплексные структурные изменения: происходит дезинтеграция тигроида, развивается отёк нервных клеток с потерей чётких границ. В цитоплазме появляются включения в виде зёрен, отмечается наличие многочисленных вакуолей. Ядра нейронов деформированы, с явлениями пикноза или рексиса, нарушены положение и форма ядрышек [Romanova O. et al., 2022 (с); Ibrahim L. et al., 2021].

В печени отмечается венозное полнокровие. Ядра гепатоцитов гипохромны, нарушена структура цитоплазмы. Обнаруживаются небольшие участки некроза. Имеются признаки жировой дистрофии [Issa S. et al., 2018].

Клетки эпителия извитых канальцев почек отёчны, их ядра гипохромны, а в цитоплазме отмечается наличие мелких вакуолей. В мозговом веществе отмечается умеренная дилатация просветов канальцев; при этом ядра эпителиальных клеток округлой формы, нормохромны [Issa S. et al., 2018].

1.4 Исследование молекулярных процессов в лёгких при отравлении баклофеном и его сочетанием с этанолом

Изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе повреждения лёгких при отравлении баклофеном и его сочетанием с этиловым спиртом, является критически важным для разработки патогенетически обоснованных методов терапии данных интоксикаций. Незаменимым инструментом для детализации патологических процессов, индуцированных токсическими агентами, является иммуногистохимическое исследование. Применение данного метода при изучении повреждений лёгких вследствие отравления баклофеном и его сочетанием с этанолом переводит анализ с уровня органных и тканевых изменений на клеточный и молекулярный уровень, обеспечивая более точную диагностику и раскрытие патогенетических механизмов изучаемых процессов.

1.4.1. Изучение апоптотической и антиапоптотической активности при отравлении баклофеном и его комбинацией с этанолом

Актуальность исследования уровня апоптоза в лёгочной ткани при острых отравлениях баклофеном и его комбинацией с этанолом обусловлена необходимостью углублённого понимания механизмов развития дыхательной недостаточности, являющейся ведущей причиной смертности при данных интоксикациях [Thannickal V.J. et al., 2006]. В таких исследованиях целесообразно проводить оценку экспрессии проапоптотических (Bax) и антиапоптотического (Bcl-2) белков в лёгочной ткани. Результаты позволят уточнить патогенез жизнеугрожающих осложнений со стороны лёгких.

Апоптоз – регулируемая форма запрограммированной клеточной гибели, определяемая различными морфологическими и биохимическими процессами [Hanahan D. et al., 2011]. Считается, что нарушение данного процесса способствует развитию различных заболеваний, в том числе злокачественных новообразований, у человека [Anseeuw K. et al., 2019].

В основе регуляции апоптоза лежит сложная система взаимодействий между про-апоптотическими и анти-апоптотическими белками семейства Bcl-2 [Приходько В.А. и др., 2021], которые на сегодняшний день хорошо изучены. К ним относятся Bcl-2, Mcl-1, Bcl-x, Bax, Bak и некоторые другие. Хотя указанные протеины сходны по структуре, они выполняют различные биологические функции. В то время, как некоторые из них способствуют апоптозу (Bax, Bak, Bcl-xS), другие его ингибируют (Bcl-2, Mcl-1, Bcl-xL) [Hanahan D. et al., 2011, Lessene G. et al., 2008]. Баланс между про-апоптотическими (Bax, Bak) и анти-апоптотическими (Bcl-2, Bcl-xL) белками определяет порог чувствительности клетки к апоптотическим стимулам.

Гены Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) и Bax (Bcl-2-Associated X protein) кодируют белки, которые характеризуются противоположной активностью. Bcl-2 удлиняет срок выживания клеточных структур, а Bax – стимулирует апоптоз [Slichenmyer W.J. et al., 2001; Youle R.J. et al., 2008]. Выказано

предположение, согласно которому именно их соотношение может говорить о предрасположенности к апоптозу той или иной клеточной структуры. Известно, что в 5'-UTR – области ген Вах содержит р53-респонсивный элемент, который, будучи помещён в векторе перед репортерным геном, значительно усиливает его транскрипцию [Slichenmyer W.J. et al., 2001; Chipuk J.E. et al., 2004; Gavathiotis E. et al., 2008].

В здоровых клетках Вах находится в цитозоле в неактивной конформации [Suzuki M. et al., 2000]. При получении апоптотического сигнала, такого как повреждение ДНК, окислительный стресс или активация рецепторов смерти, Вах подвергается конформационным изменениям и транслокации к внешней митохондриальной мембране (ОММ) [Elmore S. et al., 2007], где олигомеризуется, формируя поры, которые увеличивают проницаемость мембраны. Это приводит к высвобождению из межмембранного пространства митохондрий про-апоптотических факторов, таких как цитохром С, Smac/DIABLO и AIF (Apoptosis-Inducing Factor) [Green D.R. et al., 1998]. Высвобожденный цитохром с связывается с Araf-1 (Apoptotic protease activating factor 1), формируя апоптосому, которая активирует каспазу-9, инициируя каспазный каскад, приводящий к протеолитической деградации клеточных компонентов и гибели клетки [Li P. et al., 1997].

Bcl-2 локализуется на ОММ, эндоплазматическом ретикулуме и ядерной мембране, где связывается с Вах и другими про-апоптотическими белками, такими как Bak (Bcl-2 Antagonist/Killer), блокируя их способность к формированию пор [Cory S. et al., 2002]. Кроме того, Bcl-2 может непосредственно ингибировать высвобождение цитохрома С и других про-апоптотических факторов из митохондрий [Tsujimoto Y. et al., 1998]. Регуляция активности Вах и Bcl-2 осуществляется посредством различных механизмов, включая фосфорилирование, убиквитинирование и взаимодействие с другими белками. Например, фосфорилирование Bcl-2 протеинкиназами, такими как JNK (c-Jun N-terminal kinase), может снижать

его анти-апоптотическую активность [Lau K.N. et al., 2011; McKelvey L. et al., 2013; Coulson, E.J. et al., 1999]. Кроме того, белки семейства BH3-only, такие как BIM, BID и PUMA, играют важную роль в регуляции баланса между Bax и Bcl-2. Например, эти протеины могут связываться с Bcl-2, нейтрализуя его анти-апоптотическую активность и высвобождая Bax и Bak для активации [Putchu G.V. et al., 2003].

Посроенная на базе указанных данных модель даёт возможность сформулировать предположение, согласно которому усиление активности p53 ДНК-повреждающими или иными агентами способно увеличивать степень чувствительности клеточных структур к связанным со входом в апоптоз сигналам через опосредованное p53 воздействие на экспрессию Bcl-2 и Bax. В ходе подобных изменений может меняться соотношение белковых элементов Bcl-2 и Bax, переводя клеточную структуру в состояние, когда она максимально подготовлена к апоптозу [Slichenmyer W.J. et al., 2001; Chipuk J.E. et al., 2004; Gavathiotis E. et al., 2008].

1.4.2. Изучение мукоциллиарного клиренса при отравлении баклофеном и его сочетанием с этанолом

Другим важным аспектом при изучении патологических процессов в лёгких при введении баклофена и его сочетания с этанолом является изучение особенностей мукоциллиарного клиренса (МЦК).

МЦК является первичным механизмом очищения дыхательных путей от вдыхаемых патогенов, аллергенов и эндогенного секрета. Его эффективность обеспечивается скоординированной работой реснитчатого эпителия и оптимальными реологическими свойствами слизи, регулируемые ионным транспортом и секрецией муцинов. Нарушение любого из этих компонентов ведёт к стагнации секрета, обструкции дыхательных путей, созданию среды для бактериальной колонизации и, как следствие, к развитию вторичных инфекционных осложнений, таких как пневмония.

Критически важным компонентом в комплексной оценке состояния МЦК является изучение экспрессии трансмембранного муцина MUC1.

Муцины (MUC) представляют собой семейство высокогликозилированных белков, в основном играющих защитную роль. Эти молекулы активно экспрессируются эпителиальными клетками [Joshi S. et al., 2014; Parry S. et al., 2005] и являются основными компонентами слизи, покрывающей слизистые оболочки дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы и других органов. Помимо защитной, муцины выполняют множество важных функций, включая увлажнение поверхности эпителия, а также участие в сигнальных процессах [Lillehoj E.P. et al., 2001]. Их молекулярная масса составляет от 200 до 500 кДа.

Муцины синтезируются либо в виде мембраносвязанных, либо в виде секретлируемых гликопротеинов. Их структура представляет собой белковый каркас, несущий многочисленные углеводные боковые цепи. В остове апомуцина обычно присутствуют области, богатые участками Ser/Thr/Pro и содержащие повторяющиеся участки аминокислот, которые составляют потенциальные сайты для O-гликозилирования [Levitin F. et al., 2005]. O-связанные гликаны, составляющие до 80% массы муцина, обеспечивают ему высокую вязкость и способность удерживать воду [Linden S.K. et al., 2008].

Геном человека кодирует более 20 различных генов MUC, которые подразделяются на две основные группы: мембранные муцины (например, MUC1, MUC4, MUC16) и секреторные муцины (например, MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6, MUC19) [Nath S. et al., 2004; Lillehoj E.P. et al., 2002].

К настоящему времени детально исследованы MUC1-4, MUC5B, MUC5AC, MUC6 и MUC7 [Levitin F. et al., 2005; Parry S. et al., 2005]. Также были описаны два других муцина, MUC8 и MUC9, которые в настоящее время находятся в процессе изучения [Hattrup C., 2008; Parry S., 2005]. Недавно были опубликованы данные о частичной последовательности кДНК для MUC11 и MUC12 [Raina D., et al. 2004].

Мембранные муцины, помимо защитной функции и клеточной сигнализации, участвуют в межклеточном взаимодействии. MUC1, экспрессирующийся на апикальной поверхности эпителиальных клеток, может реагировать с различными рецепторами и сигнальными молекулами, влияя на процессы клеточной адгезии, миграции и пролиферации. Ген, кодирующий MUC1, расположен на первой хромосоме (1q21) и кодирует полипептидную цепь, которая состоит из N-концевой (MUC1-N) и C-концевой (MUC1-C) субъединиц [Hewitt R. et al., 2001].

MUC2 является основным муцином в кишечнике, формируя плотный барьер, защищающий от бактериальной инвазии [Johansson M.E. et al., 2008]. MUC5AC и MUC5B, наряду с MUC1, преобладают в дыхательных путях, где обеспечивают увлажнение и удаление инородных частиц посредством мукоциллиарного клиренса [Ridley C. et al., 2018].

На данный момент MUC13 рассматривается в качестве муцина поверхности клетки, который экспрессируется эпителиальными и гемопоэтическими структурами.

Ген MUC16 кодирует муцин, который известен в качестве маркера ракового поражения яичников CA125 [Куо Y. et al., 2012] и играет роль в метастазировании опухолевых клеток [Bottoni P. et al., 2015].

Аномалии в экспрессии и структуре муцинов ассоциированы с различными заболеваниями, включая хронические воспалительные заболевания дыхательных путей (например, муковисцидоз, хроническая обструктивная болезнь лёгких), воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) и рак [Corfield A.P. et al., 2001]. Изменения в гликозилировании муцинов могут влиять на их физические свойства и взаимодействие с другими молекулами, способствуя развитию патологических процессов [Pinho S.S. et al., 2015].

1.4.3. Оценка активности репарации и пролиферации эпителия альвеол при отравлении баклофеном и его комбинацией с этанолом

Одним из важных аспектов в ходе изучения процессов, развивающихся в лёгких в результате воздействия баклофена, является оценка состояния сурфактанта. Одним из наиболее перспективных и биологически обоснованных объектов исследования выступает сурфактантный протеин D (SP-D).

Сурфактантный белок D (SP-D) представляет собой олигомер и относится к семейству коллектинов (группа III лектинов С-типа) [Микеров А.Н., 2012]. Он играет важную роль в иммунной защите лёгких и других органов. Данный протеин является компонентом врождённой иммунной системы и обладает широким спектром функций, включая опсонизацию патогенов, модуляцию воспалительных реакций и регуляцию гомеостаза альвеол [Crouch E. et al., 1998].

SP-D – это мультимерная молекула, имеющая массу 43 кДа и состоящая из четырёх тримеров, соединённых дисульфидными мостиками, N-концевого цистеин-содержащего домена, коллаген-подобного домена, α -спирального шейного домена и C-концевого лектинового домена, также известного как углевод-распознающий домен (CRD). CRD отвечает за связывание SP-D с углеводными структурами на поверхности микроорганизмов, аллергенов и повреждённых клеток [Han S. et al., 2015; Kishore U. et al., 2006; Wright J. R. et al, 2005].

SP-D связывается с бактериями, вирусами и грибами, облегчая их фагоцитоз макрофагами и другими иммунными клетками [Hou X. et al., 2022]. Данный белок может как усиливать, так и подавлять воспалительные реакции, в зависимости от типа стимула. Он способен связываться с рецепторами на иммунных клетках, такими как SIRP α , модулируя их активность [Janssen W. et al., 2008]. Белок SP-D играет ключевую роль в поддержании количества сурфактанта в альвеолах, что необходимо для обеспечения нормальной функции лёгких [Vaporidi K. et al., 2005]. SP-D,

кроме того, связывается с аллергенами и апоптотическими клетками, способствуя их удалению из лёгких [Vaporidi K. et al., 2005].

Уровни SP-D и его функциональная активность могут быть изменены при различных заболеваниях лёгких. Снижение количества сурфактантного белка D в бронхоальвеолярной жидкости, даже незначительное, сопряжено с высоким риском инфекций дыхательных путей, тогда как его избыточное количество – с развитием аллергических заболеваний [Guo C. et al., 2005; Гасанов С.Ш. и др., 2019]

1.4.4. Изучение механизмов инициации ангиогенеза на уровне микроциркуляторного русла в паренхиме лёгких

Изменение ангиогенеза при отравлении баклофеном и его сочетанием с этанолом ранее не изучались. Известно, однако, что ГАМК_B-рецепторы экспрессируются на эндотелиальных клетках человека, включая клетки лёгочных сосудов. Их активация модулирует внутриклеточные кальциевые токи и активность аденилатциклазы, что может напрямую влиять на сосудистый тонус, проницаемость и пролиферативный ответ. Таким образом, баклофен способен инициировать дисфункцию эндотелия, что объясняет быстрое развитие отёка лёгких даже при своевременной коррекции угнетения дыхания [Carmeliet P. et al., 2003]. Целенаправленное изучение ангиогенеза в лёгких при данных интоксикациях необходимо для разработки новых стратегий терапии и профилактики осложнений.

Для оценки ангиогенеза целесообразным представляется изучение экспрессии фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF-A) [Ferrara N. et al., 1999].

Белки семейства VEGF – это часть системы, направленной на восстановление содержания кислорода при его недостаточном содержании в крови. VEGF-A – это гликопептид с молекулярной массой 45 кДа. Он стимулирует рост новых сосудов, улучшает кровоснабжение тканей. У человека известно несколько различных изоформ данного протеина, например, VEGF-121, -145, -162, -165, -165b, -183, -189, -206, которые

отличаются друг от друга по своему аминокислотному составу, способности проникать через биологические мембраны, а также связываться с гепарином [Ferrara N. et al., 2003].

VEGF-A представляет собой плеiotропный фактор роста, играющий центральную роль в ангиогенезе (образовании новых кровеносных сосудов из существующих) и васкулогенезе (de novo образовании кровеносных сосудов).

Ген, кодирующий VEGF-A, расположен на хромосоме 6p21.3. Сам белок экспрессируется во многих клетках, включая эндотелиальные, гладкомышечные, макрофаги и опухолевые клетки. Его синтез регулируется различными факторами, такими как гипоксия, факторы роста и цитокины [Ferrara N. et al., 2004]. Первая, в частности, стимулирует экспрессию VEGF-A посредством активации фактора, индуцированного гипоксией 1-альфа (HIF-1 α) [Semenza G.L. et al., 2000].

VEGF-A оказывает своё действие, связываясь с рецепторами тирозинкиназы VEGF (VEGFR), а именно с VEGFR-1 (Flt-1) и VEGFR-2 (KDR/Flk-1), расположенными на поверхности эндотелиальных клеток [Shibuya M. et al., 2006]. Связывание этого фактора с VEGFR-2 является основным медиатором ангиогенных эффектов, таких как пролиферация, миграция и выживание эндотелиальных клеток. VEGFR-1, хотя и обладает более высоким сродством к VEGF-A, играет более сложную роль в ангиогенезе, участвуя в регуляции VEGFR-2 сигналинга и выступая в качестве своеобразной «приманки» для VEGF-A [Koch S. et al., 2012].

Изоформы VEGF-A, образующиеся в результате альтернативного сплайсинга мРНК, обладают различными биологическими свойствами. Наиболее распространены VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅ и VEGF₁₈₉.

VEGF₁₂₁ является секретлируемым и не связывается с гепаринсульфатными протеогликанами (HSPG) на поверхности клетки, тогда как VEGF₁₆₅ реагирует с HSPG и может быть секвестрирован в экстрацеллюлярном матриксе. VEGF₁₈₉ также взаимодействует с HSPG, но

практически не высвобождается в растворимую форму [Houck K.A. et al., 1991].

VEGF-A играет критическую роль в нормальном развитии и физиологических процессах, включая эмбриогенез, рост костей и заживление ран. В эмбриогенезе этот фактор необходим для формирования сосудистой сети [Carmeliet P., 2003]. В зрелом организме он участвует в поддержании эндотелиальной функции и регуляции проницаемости сосудов [Bates D.O. et al., 1996; Kerbel RS. et al., 2008].

* * *

Введение баклофена – агониста ГАМК_B-рецепторов – в широкую клиническую практику для лечения спастичности различного генеза сопровождается ростом числа случаев преднамеренного и случайного отравления им, в том числе с тяжёлыми и фатальными исходами. Кроме того, являясь агонистом дофаминовых рецепторов, препарат обладает выраженным психотропным эффектом и зачастую является объектом зависимости, особенно среди молодёжи. В таких случаях зачастую отмечается наличие второго токсиканта - этанола.

Клиническая картина тяжёлой интоксикации баклофеном хорошо описана и включает угнетение сознания, дыхательную недостаточность, брадикардию и судорожную активность. Органами-мишенями при отравлении этим препаратом являются мозг, сердце и лёгкие. Гистоморфологические изменения в головном мозге и миокарде изучены достаточно хорошо, в то же время подобные сведения о лёгких ограничены. Остаются также практически неизученными молекулярные механизмы альтерации лёгких, что в значительной степени ограничивает возможности разработки этиотропной терапии при данных интоксикациях. Таким образом, отравления баклофеном являются острой медико-социальной проблемой, требующей комплексного решения.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Характеристика лабораторных животных, включенных в эксперимент

Эксперимент проводили на здоровых крысах-самцах линии Wistar стока SD (Sprague Dawley) возрастом 20 недель, полученных из питомника лабораторных животных ООО «КролИнфо». Исследование одобрено Комитетом по этике медицинского института РУДН (протокол № 27 от 18 апреля 2024 года).

Животные были рандомизированы в следующие экспериментальные группы:

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

Характеристика экспериментальных животных и рандомизация по группам представлена в Таблице 1.

Таблица 1 - Характеристика животных, включённых в эксперимент и их рандомизация в группы

№ крысы	Экспериментальная группа	Масса, г	Состояние здоровья
1	Группа 1 (контроль)	200	Здоров
2	Группа 1 (контроль)	205	Здоров
3	Группа 1 (контроль)	210	Здоров
4	Группа 1 (контроль)	200	Здоров
5	Группа 1 (контроль)	215	Здоров
6	Группа 2 (баклофен 85 мг/кг, 3 ч.)	200	Здоров
7	Группа 2 (баклофен 85 мг/кг, 3 ч.)	205	Здоров
8	Группа 2 (баклофен 85 мг/кг, 3 ч.)	210	Здоров
9	Группа 2 (баклофен 85 мг/кг, 3 ч.)	200	Здоров
10	Группа 2 (баклофен 85 мг/кг, 3 ч.)	200	Здоров
11	Группа 3 (баклофен 85 мг/кг + этанол 7 мл/кг 40% об., 3 ч.)	200	Здоров
12	Группа 3 (баклофен 85 мг/кг + этанол 7 мл/кг 40% об., 3 ч.)	205	Здоров
13	Группа 3 (баклофен 85 мг/кг + этанол 7 мл/кг 40% об., 3 ч.)	210	Здоров
14	Группа 3 (баклофен 85 мг/кг + этанол 7 мл/кг 40% об., 3 ч.)	200	Здоров
15	Группа 3 (баклофен 85 мг/кг + этанол 7 мл/кг 40% об., 3 ч.)	215	Здоров
16	Группа 4 (баклофен 85 мг/кг, 4,5 ч.)	200	Здоров
17	Группа 4 (баклофен 85 мг/кг, 4,5 ч.)	210	Здоров
18	Группа 4 (баклофен 85 мг/кг, 4,5 ч.)	210	Здоров
19	Группа 4 (баклофен 85 мг/кг, 4,5 ч.)	200	Здоров
20	Группа 4 (баклофен 85 мг/кг, 4,5 ч.)	200	Здоров
21	Группа 5 (баклофен 85 мг/кг + этанол 7 мл/кг 40% об., 4,5 ч.)	200	Здоров
22	Группа 5 (баклофен 85 мг/кг + этанол 7 мл/кг 40% об., 4,5 ч.)	200	Здоров
23	Группа 5 (баклофен 85 мг/кг + этанол 7 мл/кг 40% об., 4,5 ч.)	210	Здоров
24	Группа 5 (баклофен 85 мг/кг + этанол 7 мл/кг 40% об., 4,5 ч.)	210	Здоров
25	Группа 5 (баклофен 85 мг/кг + этанол 7 мл/кг 40% об., 4,5 ч.)	215	Здоров

26	Группа 6 (баклофен 85 мг/кг, 24 ч.)	200	Здоров
27	Группа 6 (баклофен 85 мг/кг, 24 ч.)	200	Здоров
28	Группа 6 (баклофен 85 мг/кг, 24 ч.)	200	Здоров
29	Группа 6 (баклофен 85 мг/кг, 24 ч.)	200	Здоров
30	Группа 6 (баклофен 85 мг/кг, 24 ч.)	210	Здоров
31	Группа 7 (баклофен 85 мг/кг + этанол 7 мл/кг 40% об., 24 ч.)	205	Здоров
32	Группа 7 (баклофен 85 мг/кг + этанол 7 мл/кг 40% об., 24 ч.)	200	Здоров
33	Группа 7 (баклофен 85 мг/кг + этанол 7 мл/кг 40% об., 24 ч.)	210	Здоров
34	Группа 7 (баклофен 85 мг/кг + этанол 7 мл/кг 40% об., 24 ч.)	205	Здоров
35	Группа 7 (баклофен 85 мг/кг + этанол 7 мл/кг 40% об., 24 ч.)	200	Здоров

Крысы содержались группами по три особи в клетках после двухнедельного периода акклиматизации к условиям лаборатории. В течение первых суток эксперимента животным предлагали стандартный рационный корм для грызунов. Со второго дня питание полностью прекращали при доступе к питьевой воде без ограничений.

Условия содержания лабораторных животных были организованы в соответствии с требованиями ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур». Все экспериментальные процедуры, проводимые с животными, соответствовали следующим нормативным актам:

- Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и иных научных целях (Страсбург, 18.03.1986);
- Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза о защите животных, применяемых для научных исследований.

Баклофен вводили перорально под общим наркозом через назогастральный зонд. Для анестезии применяли хлоралгидрат внутримышечно из расчёта 300 мг/кг веса.

После завершения вмешательств крысы помещались обратно в клетки; питание не возобновляли при свободном доступе к питьевой воде.

2.2. Методика моделирования острого отравления баклофеном и его сочетанием с этанолом

В предварительном эксперименте определяли оптимальную дозу баклофена. Крысам (n=5) препарат вводили внутрь через назогастральный зонд в дозах: 125 мг/кг, 115 мг/кг, 105 мг/кг и 85 мг/кг. В группе животных, получавших баклофен в дозе 85 мг/кг, все животные оставались живы. В остальных группах часть животных погибала. Таким образом, доза 85 мг/кг, была определена как токсическая сублетальная и использовалась далее в основном эксперименте. Этанол вводили из расчёта 7 мл 40% раствора на кг массы тела животного. Баклофен и этанол вводили животным экспериментальных групп в виде растворов через назогастральный зонд под общим наркозом.

Данные, полученные в ходе предварительного эксперимента представлены в Таблице 2.

Таблица 2 - Подбор токсической сублетальной дозы баклофена в ходе предварительного эксперимента (n=5)

Группа	Доза баклофена, мг/кг	Количество погибших животных
1	125	2
2	115	2
3	105	1
4	85	0

2.3 Методы исследования

2.3.1. Методы исследования функциональных параметров сердечно-сосудистой и дыхательной систем

Исследование параметров функциональной активности сердечно-сосудистой системы проводили при помощи системы мониторинга физиологических показателей RSM с программным обеспечением MouseMonitorS (Indus Instruments, США). Артериальное давление измеряли

методом неинвазивной манжеточной тонометрии в хвостовой артерии животных. Оценивали следующие показатели: систолическое АД (АД сист.), диастолическое АД (АД диаст.) и ЧСС. Дополнительно рассчитывали пульсовое давления (АД пульс.) и среднее артериальное давление (АД средн.).

Определение сатурации проводили методом пульсоксиметрии с помощью анализатора i-STAT (Abbott Laboratories, США) и оригинальных картриджей (Abbott Laboratories, США).

Измерение температуры тела осуществляли ректальным методом.

Уровень эритроцитов и содержание гемоглобина определяли в венозной крови с помощью ветеринарного автоматического гематологического анализатора Exigo (Boule Medical, Швеция), используя оригинальные реагенты.

2.3.2. Морфологические методы исследования

Гистоморфологическое исследование паренхимы лёгких. После завершения оценки ключевых показателей, характеризующих состояние дыхательной и сердечно-сосудистой систем, у животных в установленные сроки проводили их выведение из эксперимента. Эвтаназию осуществляли под общим наркозом (хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг, внутримышечно) с последующим смещением шейных позвонков. Для доступа к лёгким грудную полость вскрывали двумя разрезами по левому и правому краю грудины вдоль среднеподмышечной линии с наклоном вверх, при этом пересекались рёбра и прилегающие мягкие ткани. Извлечённые лёгкие фиксировали в забуференном 10% растворе формалина.

Для гистологического анализа фрагменты лёгких отбирали из наиболее выражено изменённых зон. Далее выполняли стандартную обработку материала с получением парафиновых блоков по общепринятой методике. Из блоков изготавливали гистологические срезы толщиной 5 мкм, которые затем размещали на предметных стёклах и окрашивали классическим

способом гематоксилином и эозином. Также проводили ШИК-реакцию для оценки накопления углеводов.

Методика проведения ШИК-реакции. Срезы депарафинизировали с использованием ксилола (5 ёмкостей) в течение 5 минут при температуре 20-22° С, дважды обрабатывали 96° этанолом по 2 минуты. Дважды по 2 минуты промывали стёкла в дистиллированной воде. Наносили 0,5% раствор йодной кислоты и выдерживали 7 минут, промывали в дистиллированной воде. В тёмном помещении наносили реактив Шиффа и выдерживали 15 минут. Промывали стёкла в дистиллированной воде, окисляли сернистой водой (100 мл дистиллированной воды, 5 мл 10% раствора метабисульфита натрия и 5 мл 1М серной кислоты.) в течение 3 минут, затем промывали стёкла в дистиллированной воде, наносили гематоксилин Майера и выдерживали 5 минут. Промывали водой трижды. Удаляли воду из срезов в одной порции 70° этанола, двух порциях 96° этанола. Экспозиция в каждой порции спирта составляла 2 минуты. Просветляли срезы в двух порциях карбол-ксилола в течение 1 минуты. Окончательно обезвоживали срезы в двух порциях толуола в течение 2 минут. Заключали срезы в синтетическую среду. Нейтральные мукополисахариды окрашивались в пурпурно-красный цвет, а гликоген – в тёмно-фиолетовый.

Полученные гистологические срезы исследовались с помощью светового микроскопа «Nikon Eclipse E400» при увеличении 200х и 400х и видеосистемы «TauVideo» с программой «Tau Морфология» на основе камеры «Watec 221s». При этом анализировали 30 полей зрения в каждом препарате лёгкого. Оценивали наличие следующих признаков:

- изменение кровенаполнения сосудов микроциркуляторного русла (полнокровие капилляров, венул, наличие кровоизлияний в межальвеолярных перегородках (МАП), кровоизлияния в альвеолы, наличие сладжа);
- формирование ателектазов и дистелектазов;
- эмфизематозные изменения;

- клеточная инфильтрация (увеличение числа лейкоцитов на территории МАП);
- десквамация эпителия внутрь бронхиол;
- наличие секрета в бронхах.

Оценка наличия или отсутствия каждого морфологического признака производилась согласно критерию Фишера: появление признака считалось статистически значимым при регистрации его у четырёх или пяти животных одной группы в случае полного отсутствия его у особей другой группы.

Помимо качественного описания проводилось морфометрическое исследование: измеряли диаметр альвеол (мкм), толщину МАП (мкм), диаметр венул и артериол (мкм), а также ширину альвеолярных ходов (мкм).

Кроме того, проводили морфометрическое исследование с применением сетки Г.Г. Автандилова. Оценивали следующие показатели (в объёмных процентах, об. %): площадь, занятую альвеолами, МАП, сосудами, лейкоцитами, отёком, а также долю лейкоцитов на территории МАП.

Рассчитывали долю ШИК-положительных лейкоцитов.

2.3.3. Методика иммуногистохимического исследования

Для анализа молекулярных механизмов, обуславливающих токсическое повреждение лёгочной паренхимы при воздействии баклофена и его комбинации с этиловым спиртом, было проведено иммуногистохимическое исследование.

В ходе эксперимента использовали стандартный перечень оборудования и расходных материалов.

Используя парафиновые блоки препаратов лёгкого, изготавливали гистологические срезы толщиной 5 мкм на микротоме «Slidt-2003» (Германия) и наносили на стекла с поли-L-лизиновым адгезивным покрытием Polysine («Thermo Fisher Scientific», Великобритания). Срезы депарафинировали ксилолом и проводили по спиртам нисходящей концентрации.

Далее оценивалась экспрессия в паренхиме лёгких следующих факторов: протеинов Вах и Bcl-2 (исследование апоптотических процессов), сосудистого эндотелиального фактора роста А – VEGF-A (оценка механизмов инициации ангиогенеза на уровне микроциркуляторного русла), муцина-1 – MUC-1 (анализ особенностей мукоциллиарного клиренса, а также инициальных воспалительных и фибробластических процессов), сурфактантного белка D – SP-D (оценка активности репарации и пролиферации эпителия альвеол). Для реализации указанных задач проводились реакции с первичными кроличьими поликлональными антителами («Cloud-Clone», КНР).

Характеристики исследуемых протеинов представлены в Таблице 3.

Таблица 3 - Характеристика выявляемых белков

Белок	Исследуемый процесс	Антитело
Вах	Апоптотическая активность	Вах Antibody produced in rabbit
Bcl-2	Антиапоптотическая активность	Bcl-2 Antibody produced in rabbit
VEGF-A	Оценка механизмов инициации ангиогенеза на уровне микроциркуляторного русла	VEGF-A antibody produced in rabbit
MUC1	Анализ особенностей мукоциллиарного клиренса, а также инициальных воспалительных и фибробластических процессов	MUC-1 antibody produced in rabbit
SP-D	Оценка активности репарации и пролиферации эпителия альвеол	SP-D antibody produced in rabbit

Методика иммуногистохимического окрашивания для оценки экспрессии Вах и Vcl-2.

Иммуногистохимическое окрашивание для выявления Вах и Vcl-2 проводили с использованием кроличьих поликлональных антител против крысиного Vcl-2 (AF 6139) и Вах (AF 0120); гистологические срезы лёгкого депарафинизировали и регидратировали, добавляли достаточное количество перекиси водорода (по каплям), чтобы покрыть срезы, выдерживали в течение 10 минут, а затем дважды промывали в буфере, наносили несколько капель раствора для блокировки неспецифического связывания антител и выдерживали в течение 10 минут при комнатной температуре. Далее, образцы промывали 1 раз в буфере, наносили сыворотку, содержащую первичные кроличьи поликлональные антитела против крысиного Vcl-2 (AF 6139) и Вах (AF 0120),

Методика иммуногистохимического окрашивания для выявления экспрессии MUC1, VEGF-A, SP-D.

ИГХ окрашивание проводили согласно прописанным стандартным протоколам. При проведении исследования использовали РАВ039Ra01 поликлональное антитело к SP-D (крыса) (фирма «Cloud-Clone») в разведении 1:150, РAA143Ra01 поликлональное антитело к VEGF-A (крыса) (фирма «Cloud-Clone») в разведении 1:200, РAA413Ra02 поликлональное антитело к MUC1 (крыса) (фирма «Cloud-Clone») в разведении 1:200.

Результаты иммуногистохимической реакции визуализировали с использованием набора реагентов «Rabbit specific HRP/DAB (ABC) Detection IHC Kit» («Abscam», Великобритания). Препараты инкубировали в течение 10 минут, промывали 4 раза в буфере, а затем наносили достаточное количество биотинилированных козьих поливалентных антител, чтобы покрыть срезы тканей, оставляли на 10 минут при комнатной температуре и промывали 4 раза в буфере. Далее наносили стрептавидинпероксидазу и инкубировали в течение 10 минут при комнатной температуре, промывали 4 раза в буфере; добавляли 30 мкл (1 каплю) хромогена DAB к 1,5 мл (50 капель) субстрата

DAВ, перемешивали и обрабатывали образцы. Выдерживали в течение 5-10 минут, промывали 4 раза в буфере. Препараты докрасивали гематоксилином Майера, обезвоживали и покрывали стеклом.

Во всех случаях реакция считалась положительной при появлении коричневого окрашивания цитоплазмы клеток.

Проводили световую микроскопию в 30 полях зрения в каждом препарате лёгкого при 400-кратном увеличении на микроскопе “Nikon Eclipse E-400” с видеосистемой на основе камеры “Watec 221S”. Количественный анализ позитивно окрашенных структур проводился с использованием сетки Г.Г. Автандилова: определяли отношение количества равноудалённых точек, приходящихся на положительно окрашенную цитоплазму клеточных структур, к общему количеству точек, занимаемых цитоплазмой [Автандилов Г.Г. и др., 1990].

Степень экспрессии изучаемых белков оценивали как указано в Таблицах 4 и 5.

Таблица 4 - Полуколичественная оценка интенсивности окраски после проведения ИГХ - реакции

Интенсивность окраски лёгочных структур	Количественная оценка (в баллах)
Отсутствует	0
Слабовыраженная	1
Выраженная	2
Интенсивная	3

Таблица 5 - Полуколичественная оценка результатов ИГХ реакции по доле структур, экспрессирующих изучаемые антигены

Количество структур, %	Оценка (в баллах)
0	0
1–25	1
26–50	2
51–75	3
76–100	4

2.3.4. Статистическая обработка полученных данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы «STATISTICA 12.0» (StatSoftInc., США). Для каждого показателя вычисляли среднее значение и ошибку среднего. Для определения достоверности отличий полученных данных применяли *U*-критерий Манна-Уитни (за достоверную принималась разность средних значений при $p \leq 0.05$).

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ОТДЕЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМ ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ БАКЛОФЕНОМ И ЕГО СОЧЕТАНИЕМ С ЭТАНОЛОМ [Романова О.Л. и др., 2024 (а); Romanova O.L. et al., 2023; Romanova O.L. et al., 2022 (а)]

Перед регистрацией функциональных показателей отмечали особенности поведения крыс. Исследование поведенческих реакций крыс проводилось с использованием методики «открытого поля». Экспериментальная установка представляла собой квадратную, равномерно освещённую площадку, разделённую на 16 равных частей. В ходе пятиминутного тестового сеанса фиксировались следующие показатели: время до начала первичного движения, количество пересечений секторов в центральной и периферической областях арены, частота принятия животным вертикальной позы (стойки) в указанных зонах, эпизоды груминга с суммарной продолжительностью, периоды полной неподвижности и акты уринации.

Результаты представлены в Таблице 6.

Таблица 6 - Особенности поведения крыс после введения баклофена и его комбинации с этанолом

	Активное поведение	Пассивное поведение	Угнетённое поведение
Группа 1 (контроль)	5	0	0
Группа 2 (баклофен, 3 ч.)	0	5	0
Группа 3 (баклофен + этанол, 3 ч.)	0	3	2
Группа 4 (баклофен, 4,5 ч.)	0	2	3
Группа 5 (баклофен + этанол, 4,5 ч.)	0	3	2
Группа 6 (баклофен, 24 ч.)	0	1	4
Группа 7 (баклофен + этанол, 24 ч.)	0	0	5

У всех животных контрольной группы отмечали активное поведение. Через 3 часа после изолированного введения баклофена регистрировалось значительное снижение общего пройденного расстояния, времени движения

и вертикальной активности (подъёмов на задние лапы) при увеличении периодов иммобильности. Через 3 часа после начала эксперимента в группе баклофена и этанола у двух из пяти животных отмечалось угнетённое поведение (отказ двигаться, атаксия), а у трёх из пяти - угнетённое. Через 4,5 часа после изолированного воздействия баклофена поведение трёх животных было пассивным, а двух - угнетённым. В группе 5 (баклофен + этанол, 4,5 часа) пассивное поведение было зарегистрировано у одной крысы, а угнетённое - у четырёх. Через 1 сутки после совместного воздействия баклофеном и этанолом (группа 7) поведение всех крыс было пассивным.

Результаты измерения ключевых показателей, характеризующих состояние дыхательной и сердечно-сосудистой систем, представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Функциональные показатели деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем при остром отравлении баклофеном и его сочетанием с этанолом (M±m).

	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (баклофен, 3 ч)	Группа 3 (баклофен + этанол, 3 ч)	Группа 4 (баклофен, 4,5 ч.)	Группа 5 (баклофен + этанол, 4,5 ч)	Группа 6 (баклофен, 24 ч)	Группа 7 (баклофен + этанол, 24 ч)
АД сист., мм рт.ст.	106,0± 1,7	117,6± 2,9*	122,4± 2,7*	123,4± 1,2*	126,8± 1,1*	128,8± 1,3*	129,6± 0,8*
АД диаст., мм рт.ст	63,4± 1,0	57,6± 0,7*	57,0± 0,5*	59,4± 0,7*	63,4± 0,6 [#]	60,0± 0,8*	70,8± 2,1* ^{#&%}
АД пульс., мм рт.ст	42,6± 1,3	60,0± 1,3*	65,4± 3,0* [^]	64,0± 1,6* [^]	63,4± 1,0*	68,8± 1,2* [/]	58,8± 1,6* ^{#&%}
АД средн., мм рт.ст	77,4± 1,0	77,4± 0,7	78,8± 0,6	80,6± 0,4* [^]	84,6± 0,4* [#]	82,8± 0,5* ^{^/}	90,4± 1,8* ^{#&%}
ЧСС, уд/мин	376,6± 10,6	403,8± 4,2*	459,8± 9,6* [^]	493,8± 3,2* [^]	503± 1,6* [#]	450,2± 11,7* ^{^/}	499± 3,6* [#]
ЧДД, дых/мин	88,4± 0,8	66,8± 1,8*	66,0± 1,4*	64,2± 1,5*	59,2± 0,7* [#]	52,8± 1,0*	56,4± 1,6* ^{#&%}
Сатурация, %	97,6± 0,5	95,0± 0,3*	93,2± 0,9* [^]	95,6± 0,6*	90,6± 0,4* [#]	90,4± 0,2* ^{^/}	90,2± 0,6* [#]
Ректальная температура,	37,76± 0,08	37,14± 0,07*	37,26± 0,16*	36,56± 0,29* [^]	36,56± 0,28* [#]	36,08± 0,02*	36,06± 0,09* ^{#&}

°С							
Эритроциты крови $10^{12}/л$	7,50± 0,18	7,70± 0,08	7,88± 0,12*	7,82± 0,13	7,78± 0,12	7,78± 0,07*	7,44± 0,17 ^{#&%}
Гемоглобин, г/л	122± 2,17	119± 2,02	117,4± 2,66	114,4± 1,86*	121,8± 2,59 [/]	115,4± 3,21* [^]	115,2± 1,07* ^{&}

Примечание: * $p \leq 0,01$ – по отношению к группе 1 (контролю); ^ $p \leq 0,01$ по отношению к группе 2 (баклофен, 3 ч); # $p \leq 0,01$ по отношению к группе 3 (баклофен+этанол, 3 ч); / $p \leq 0,01$ по отношению к группе 4 (баклофен, 4,5 ч); & $p \leq 0,01$ по отношению к группе 5 (баклофен+этанол, 4,5 ч); % $p \leq 0,01$ по отношению к группе 6 (баклофен, 24 ч).

Систолическое артериальное давление было значимо меньше в группе контроля, чем во всех группах баклофена и баклофена с этанолом, при этом статистически достоверной разницы между экспериментальными группами не отмечалось (Рисунок 1).

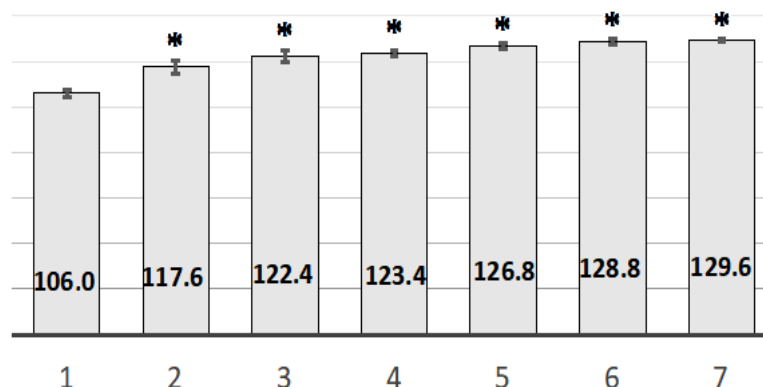


Рисунок 1 – Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.) у крыс после введения баклофена и его комбинации с этанолом (группа 1 – контроль; группа 2 – баклофен, 3 ч.; группа 3 – баклофен+этанол, 3 ч.; группа 4 – баклофен, 4,5 ч.; группа 5 – баклофен+этанол, 4,5 ч.; группа 6 – баклофен, 24 ч.; группа 7 – баклофен+этанол, 24 ч.

По сравнению с контролем диастолическое артериальное давление было ниже после введения баклофена и его комбинации с этанолом через 3 часа после начала эксперимента, 4,5 часа после введения баклофена в качестве монопрепарата и 24 часа – его сочетания с этанолом. Через 4,5 часа и 1 сутки после начала эксперимента диастолическое артериальное давление было значимо выше в группе баклофена и этанола по сравнению с группой баклофена (Рисунок 2).

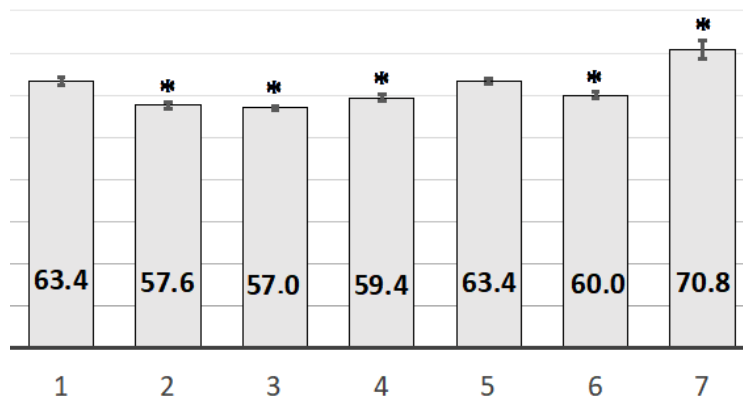


Рисунок 2 – Диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.) у крыс после введения баклофена и его комбинации с этанолом (группа 1 – контроль; группа 2 – баклофен, 3 ч.; группа 3 – баклофен+этанол, 3 ч.; группа 4 – баклофен, 4,5 ч.; группа 5 – баклофен+этанол, 4,5 ч.; группа 6 – баклофен, 24 ч.; группа 7 – баклофен+этанол, 24 ч.

Пульсовое артериальное давление значительно увеличивалось во всех экспериментальных группах по сравнению с контрольной. Оно было выше в группе 3 (баклофен + этанол, 3 часа) по сравнению с группой 2 (баклофен, 3 часа) и, напротив, в группе 7 (баклофен + этанол, 24 часа) оно было меньше по сравнению с группой 6 (баклофен, 24 часа). При введении баклофена как монопрепарата отмечали рост пульсового артериального давления от 3-го к 4,5-му часу, а затем – к 24-му часу (Рисунок 3).

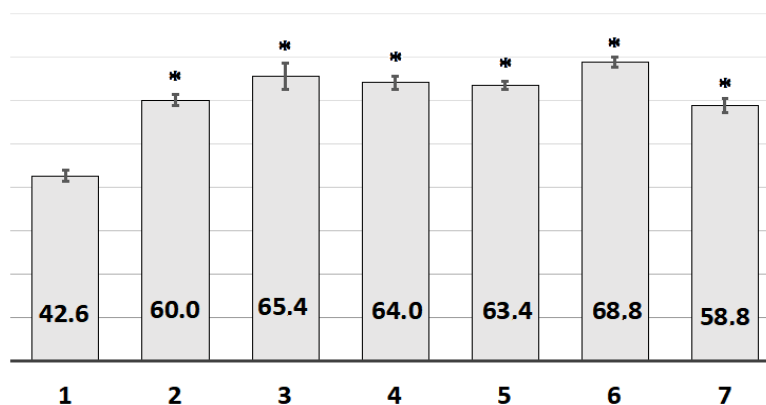


Рисунок 3 - Пульсовое артериальное давление (мм рт. ст.) у крыс после введения баклофена и его комбинации с этанолом (группа 1 – контроль; группа 2 – баклофен, 3 ч.; группа 3 – баклофен+этанол, 3 ч.; группа 4 – баклофен, 4,5 ч.; группа 5 – баклофен+этанол, 4,5 ч.; группа 6 – баклофен, 24 ч.; группа 7 – баклофен+этанол, 24 ч.

Среднее артериальное давление было значимо больше в группах 4 (баклофен, 4,5 часа), 5 (баклофен + этанол, 4,5 часа), 6 (баклофен, 24 часа) и 7 (баклофен+этанол, 24 часа) по сравнению с контрольной. При этом через 4,5 и 24 часа оно было больше после введения сочетания баклофена с этанолом по сравнению с изолированным введением баклофена. При получении баклофена как монопрепарата и в сочетании с этиловым спиртом отмечали рост пульсового артериального давления от 3-го к 4,5 -му часу и от 4,5-го к 24-му часу от начала эксперимента (Рисунок 4).

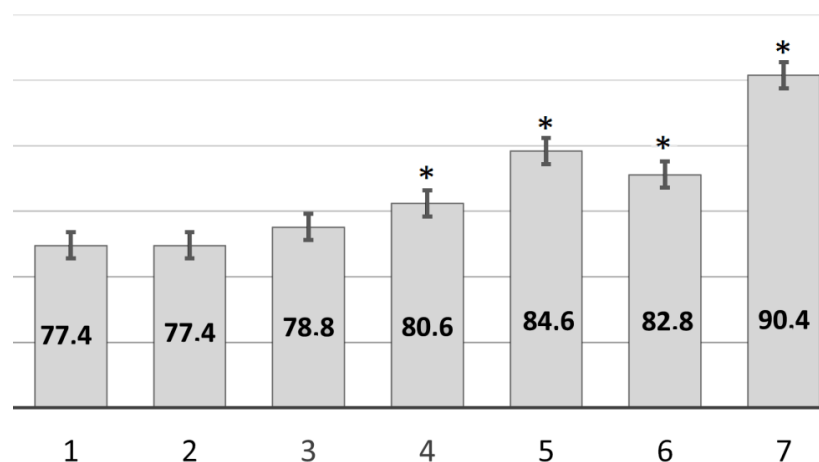


Рисунок 4 - Среднее артериальное давление (мм рт. ст.) у крыс после введения баклофена и его комбинации с этанолом (группа 1 – контроль; группа 2 – баклофен, 3 ч.; группа 3 – баклофен+этанол, 3 ч.; группа 4 – баклофен, 4,5 ч.; группа 5 – баклофен+этанол, 4,5 ч.; группа 6 – баклофен, 24 ч.; группа 7 – баклофен+этанол, 24 ч.

Частота сердечных сокращений во всех экспериментальных группах была больше по сравнению с контрольной. Во все сроки она была выше после введения сочетания баклофена и этанола по сравнению с его изолированным введением. Как после введения баклофена в качестве монопрепарата, так и его сочетания с этанолом, отмечался рост ЧСС к третьему часу после начала эксперимента, затем – значимое увеличение к 4,5-му часу, далее, к 24-му часу – незначительное снижение (Рисунок 5).

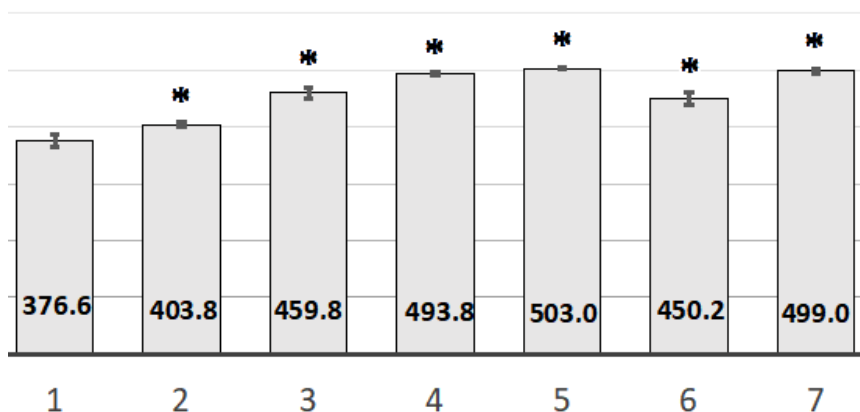


Рисунок 5 – Частота сердечных сокращений (уд/мин) у крыс после введения баклофена и его комбинации с этанолом (группа 1 – контроль; группа 2 – баклофен, 3 ч.; группа 3 – баклофен+этанол, 3 ч.; группа 4 – баклофен, 4,5 ч.; группа 5 – баклофен+этанол, 4,5 ч.; группа 6 – баклофен, 24 ч.; группа 7 – баклофен+этанол, 24 ч.

Частота дыхательных движений была значимо меньше в группах, получавших баклофен и его сочетание с этанолом, по сравнению с контролем. Через 4,5 часа после введения баклофена как монопрепарата она была больше, а через 24 часа – напротив, меньше – по сравнению с комбинацией баклофена и этанола. После комбинированного введения баклофена и этанола регистрировали постепенное снижение ЧДД от 3-го к 4,5-му часу и от 4,5-го к 24-му часу (Рисунок 6).

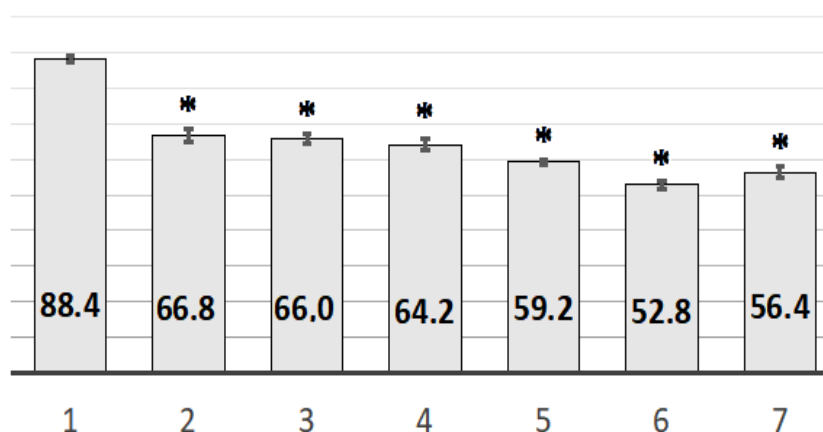


Рисунок 6 – Частота дыхательных движений (вдох/мин.) у крыс после введения баклофена и его комбинации с этанолом (группа 1 – контроль; группа 2 – баклофен, 3 ч.; группа 3 – баклофен+этанол, 3 ч.; группа 4 – баклофен, 4,5 ч.; группа 5 – баклофен+этанол, 4,5 ч.; группа 6 – баклофен, 24 ч.; группа 7 – баклофен+этанол, 24 ч.

Сатурация кислородом крови была меньше во всех экспериментальных группах по сравнению с контрольной. Через 3 и 4,5 часа она снижалась в группах баклофена и этилового спирта по сравнению с группами, получавшими баклофена. К 24-му часу эта разница нивелировалась. Сатурация уменьшалась через 1 сутки после введения баклофена и его комбинации с этанолом по сравнению с 3-м часом от начала эксперимента (Рисунок 7).

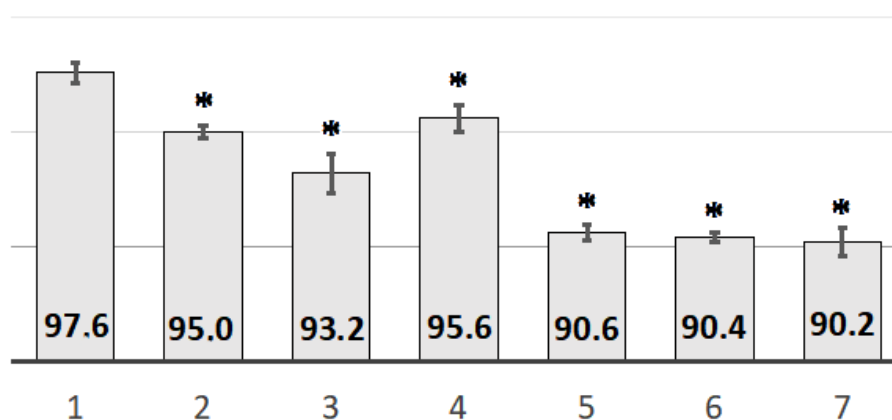


Рисунок 7 – Сатурация крови кислородом (%) у крыс после введения баклофена и его комбинации с этанолом (группа 1 – контроль; группа 2 – баклофен, 3 ч.; группа 3 – баклофен+этанол, 3 ч.; группа 4 – баклофен, 4,5 ч.; группа 5 – баклофен+этанол, 4,5 ч.; группа 6 – баклофен, 24 ч.; группа 7 – баклофен+этанол, 24 ч.

Ректальная температура в контрольной группе была значимо выше по сравнению со всеми экспериментальными группами, при этом через 3, 4,5 и 24 часа она была меньше после сочетанного введения баклофена и этанола по сравнению с изолированным введением баклофена (Рисунок 8).

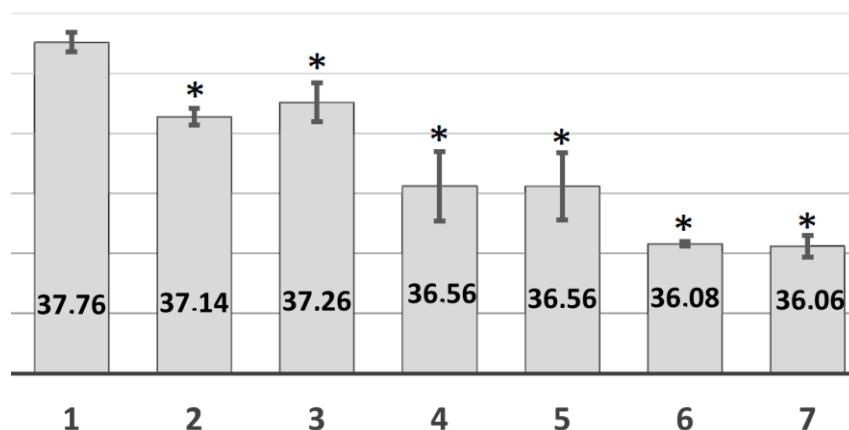


Рисунок 8 – Ректальная температура (°C) у крыс после введения баклофена и его комбинации с этанолом (группа 1 – контроль; группа 2 – баклофен, 3 ч.; группа 3 – баклофен+этанол, 3 ч.; группа 4 – баклофен, 4,5 ч.; группа 5 – баклофен+этанол, 4,5 ч.; группа 6 – баклофен, 24 ч.; группа 7 – баклофен+этанол, 24 ч.

Количество эритроцитов в миллилитре крови было больше через 3 часа после сочетанного введения баклофена и этанола и 24 часа после изолированного воздействия баклофеном по сравнению с контролем. Через 1 сутки после начала эксперимента оно было значимо больше в группе, которой вводили баклофен по сравнению с группой баклофена и этанола (Рисунок 9).

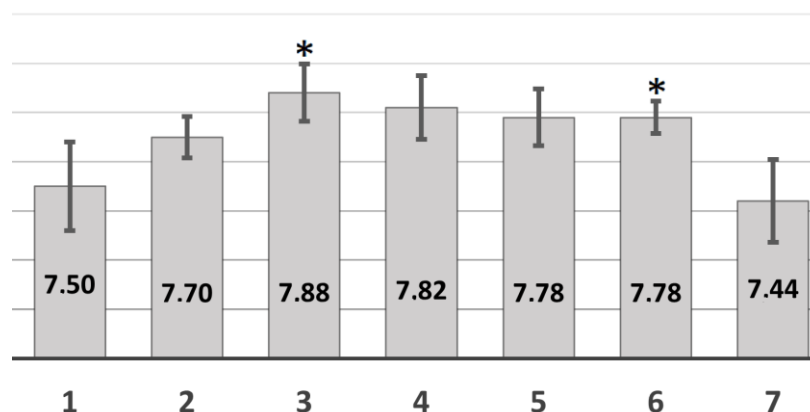


Рисунок 9 – Количество эритроцитов ($10^{12}/л$) у крыс после введения баклофена и его комбинации с этанолом (группа 1 – контроль; группа 2 – баклофен, 3 ч.; группа 3 – баклофен+этанол, 3 ч.; группа 4 – баклофен, 4,5 ч.; группа 5 – баклофен+этанол, 4,5 ч.; группа 6 – баклофен, 24 ч.; группа 7 – баклофен+этанол, 24 ч

Содержание гемоглобина в крови было меньше в группах 4 (баклофен, 4,5 часа), 6 (баклофен, 24 часа) и 7 (баклофен + этанол, 24 часа) по сравнению с контролем (Рисунок 10).

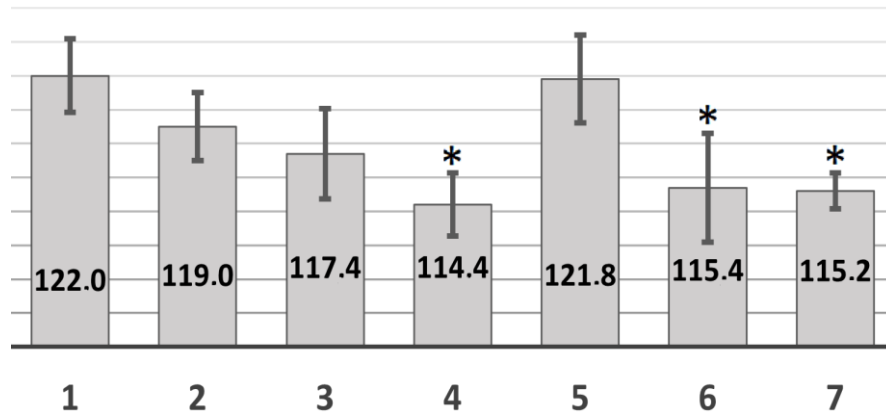


Рисунок 10 – Содержание гемоглобина в крови (г/л) у крыс после введения баклофена и его комбинации с этанолом (группа 1 – контроль; группа 2 – баклофен, 3 ч.; группа 3 – баклофен+этанол, 3 ч.; группа 4 – баклофен, 4,5 ч.; группа 5 – баклофен+этанол, 4,5 ч.; группа 6 – баклофен, 24 ч.; группа 7 – баклофен+этанол, 24 ч.

Экспериментальное введение баклофена, а также его совместное применение с этанолом у лабораторных животных приводило к ряду изменений ключевых показателей, характеризующих состояние дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Во всех экспериментальных группах по сравнению с контролем регистрировался значимый рост систолического и пульсового артериального давления, частоты сердечных сокращений.

У всех животных, получавших баклофен и его комбинацию с этанолом, регистрировали снижение сатурации кислородом крови и частоты дыхательных движений.

Глава 4. ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПАРЕНХИМЕ ЛЁГКИХ ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ БАКЛОФЕНОМ И ЕГО СОЧЕТАНИЕМ С ЭТИЛОВЫМ СПИРТОМ

4.1 Качественная характеристика гистологических изменений в лёгких после введения баклофена и его комбинации с этанолом [Romanova O. et al., 2020 (a); Romanova O. et al., 2020 (b); Romanova O. et al., 2021; Романова О.Л. и др., 2021]

4.1 Качественная характеристика гистологических изменений в лёгких после введения баклофена и его комбинации с этанолом.

У животных контрольной группы выраженных патологических изменений в лёгочной паренхиме выявлено не было: альвеолы сохраняли нормальную структуру; нарушения микроциркуляции отсутствовали. Отмечалось лишь небольшое количество субплеврально расположенных единичных ателектазов и дистелектазов.

Через 3 часа после введения баклофена в качестве монопрепарата регистрировались значительные структурные изменения в бронхиолах, выраженное изменение кровенаполнения сосудов на всех уровнях микроциркуляторного русла (венозное и капиллярное полнокровие), а также появление отдельных кровоизлияний в МАП. Морфологическая картина дополнялась наличием ателектазов и дистелектазов, которые чередовались с участками эмфиземы (Рисунок 11). Толщина МАП существенно возрастала. Отмечалось наличие периваскулярного отёка (Рисунок 12).

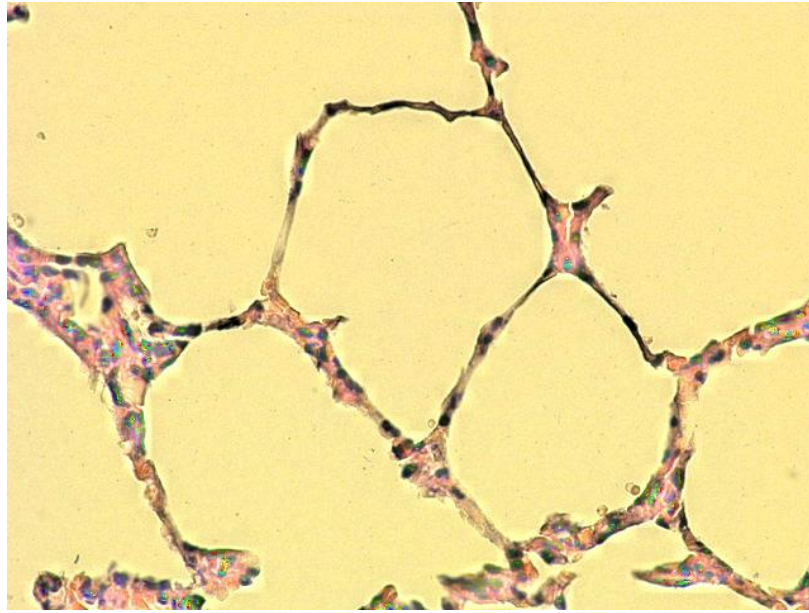


Рисунок 11 - Лёгкое крысы группы 2 (баклофен 85 мг/кг, 3 ч.). Эмфизема
Гематоксилин-эозин. Ув. ×400

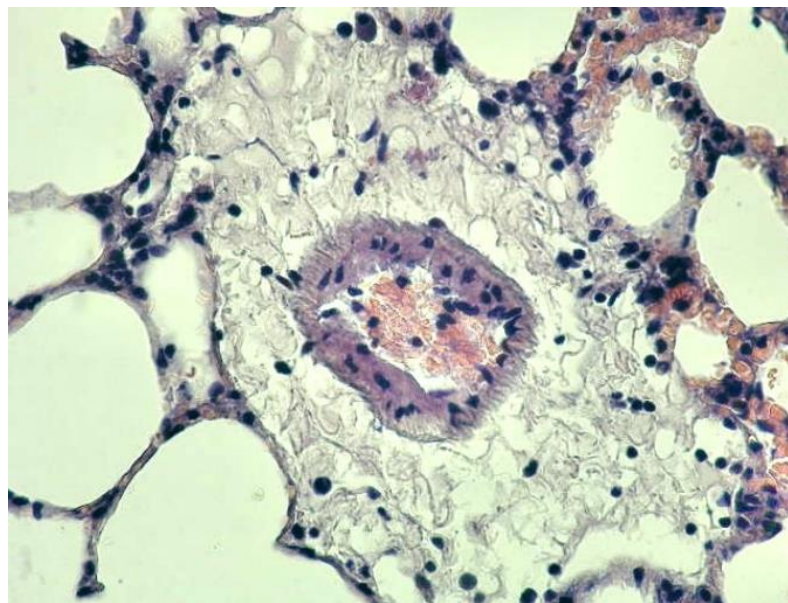


Рисунок 12 - Лёгкое крысы группы 2 (баклофен 85 мг/кг). Утолщение
МАП. Отёк. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×400.

На территории МАП, в венулах, посткапиллярах регистрировали скопление сегментоядерных лейкоцитов.

Через 3 часа после введения комбинации баклофена и этанола помимо всех вышеуказанных гистологических изменений отмечали появление слизи в бронхах, а в просвете бронхов – фрагментов слущенного эпителия (Рисунки

13-16). Отмечали появление сладжа и инфильтрацию МАП сегментоядерными лейкоцитами.

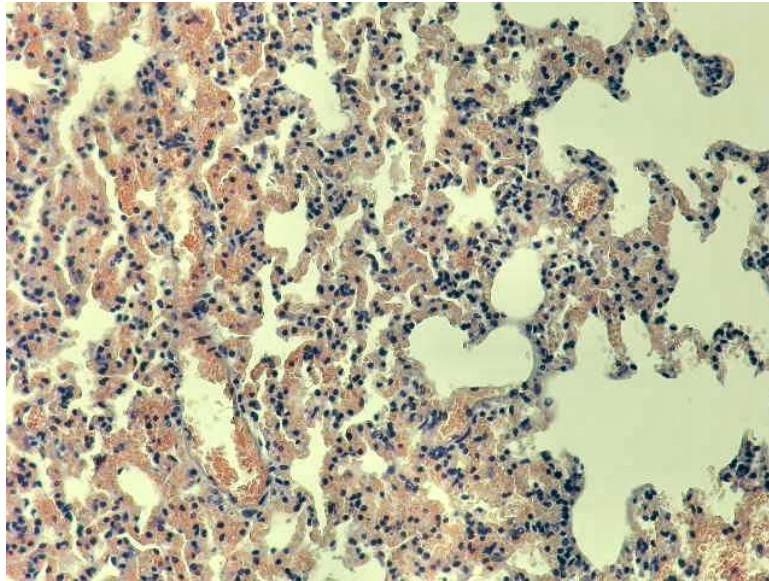


Рисунок 13 – Лёгкое крысы группы 3 (баклофен+этанол, 3 ч.). Полнокровие капилляров, венул, кровоизлияния в МАП. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

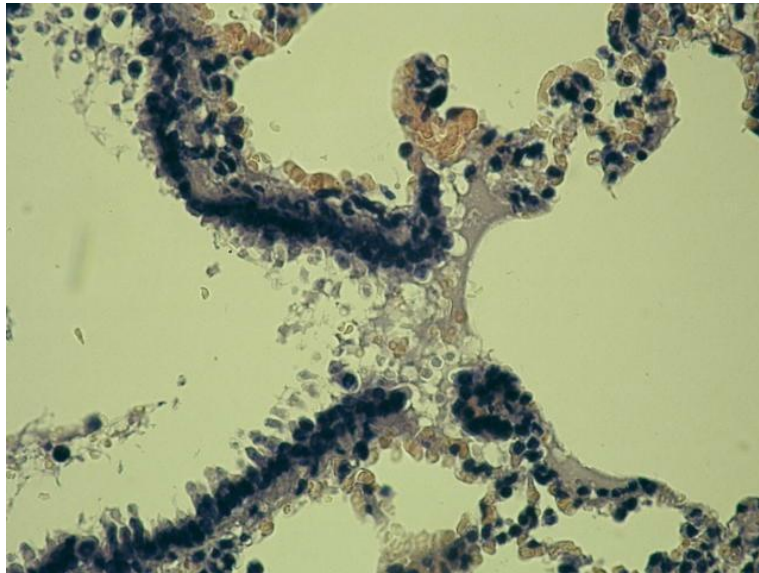


Рисунок 14 – Лёгкое крысы группы 3 (баклофен+этанол, 3 ч.). Слизь в просвете бронхиолы при переходе в альвеолярный ход. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

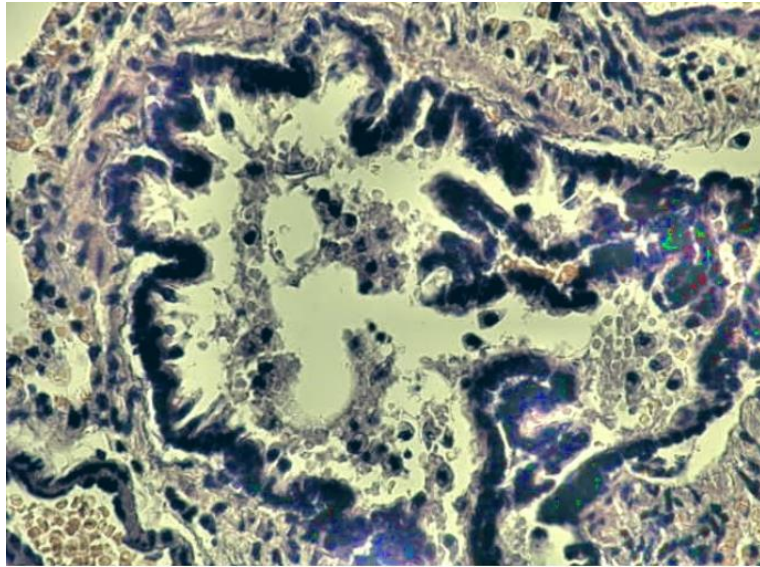


Рисунок 15 – Лёгкое крысы группы 3 (баклофен + этанол, 3 ч.). Слущенный эпителий в просвете бронхов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×400

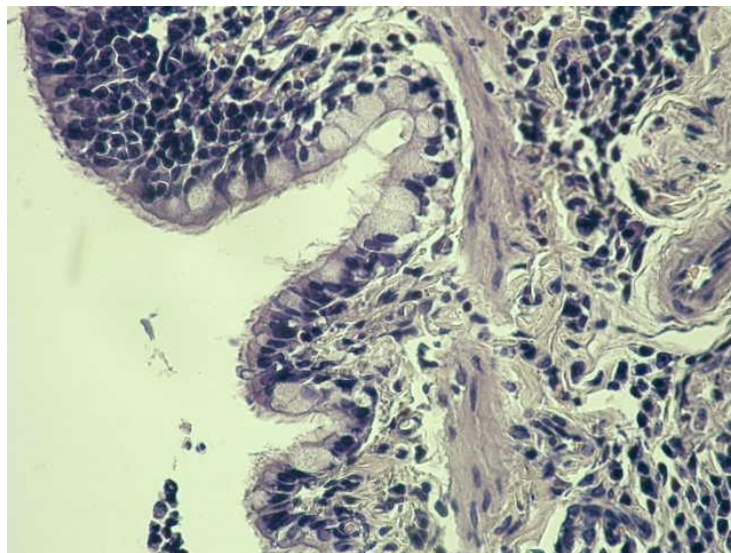


Рисунок 16 – Лёгкое крысы группы 3 (баклофен+ этанол, 3 часа). Секрет в просвете бронхов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×400

Через 4,5 часа после изолированного введения баклофена деформация бронхиол сохранялась; часть из них имела щелевидную форму. Кроме венозного и капиллярного полнокровия отмечали появление множественных кровоизлияний в МАП и единичных сладжей (Рисунок 17).

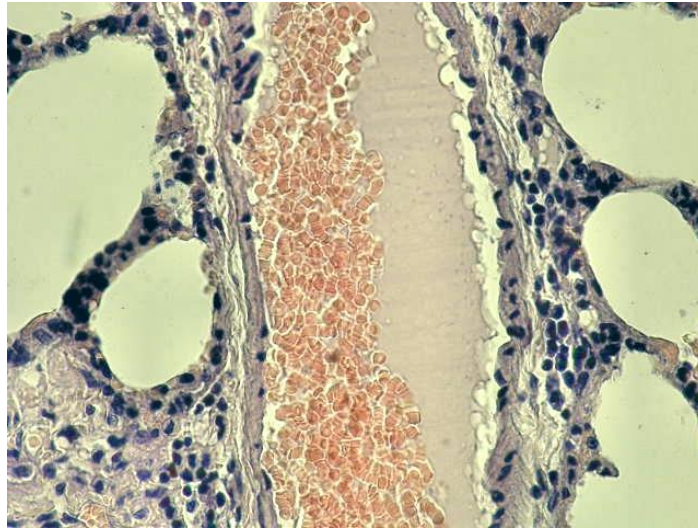


Рисунок 17 – Лёгкое крысы группы 4 (баклофен, 4,5 часа). Сладж. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×400

В лёгких животных данной группы также наблюдали чередование ателектазов, дистелектазов и участков эмфиземы. В отличие от препаратов лёгких животных групп 2 (баклофен, 3 ч.) и 3 (баклофен + этанол, 3 ч.), ядра эпителиальных клеток были либо гипо-, либо гиперхромными.

Через 4,5 часа после сочетанного введения баклофена и этанола отмечали появление венозного, капиллярного, артериального полнокровия; множественных сладжей (Рисунок 18). В просветах бронхов отмечали наличие слущенных эпителиальных клеток, макрофагов, лейкоцитов, эритроцитов.

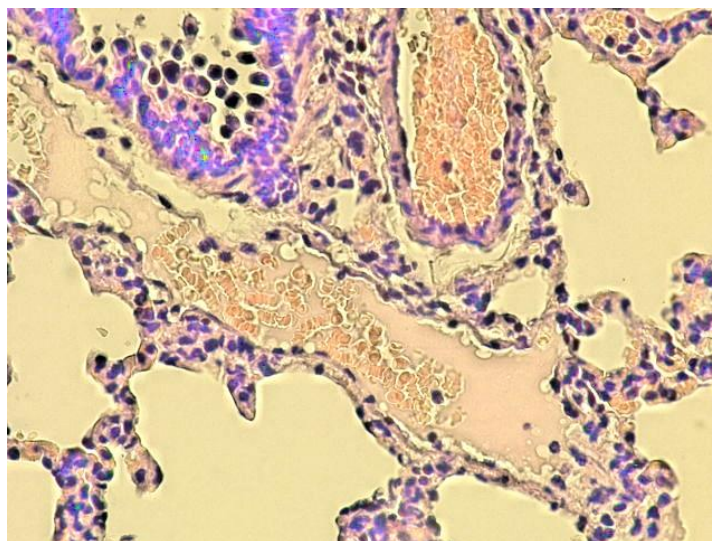


Рисунок 18 – Лёгкое крысы группы 4 (баклофен + этанол, 4,5 часа). Сладж. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×400

В отличие от групп 2, 3, 4, через 4,5 часа после совместного введения баклофена и этанола регистрировали кровоизлияния в альвеолы (Рисунки 19-21), а в просвете бронхов – наличие секрета и фрагменты слущенного эпителия, что также отмечали в группе 3, но не наблюдали в группах 2 и 4.



Рисунок 19 – Лёгкое крысы группы 5 (баклофен+ этанол, 4,5 часа). Слущенный эпителий и секрет в просвете бронхиолы, множественные кровоизлияния в МАП. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 400

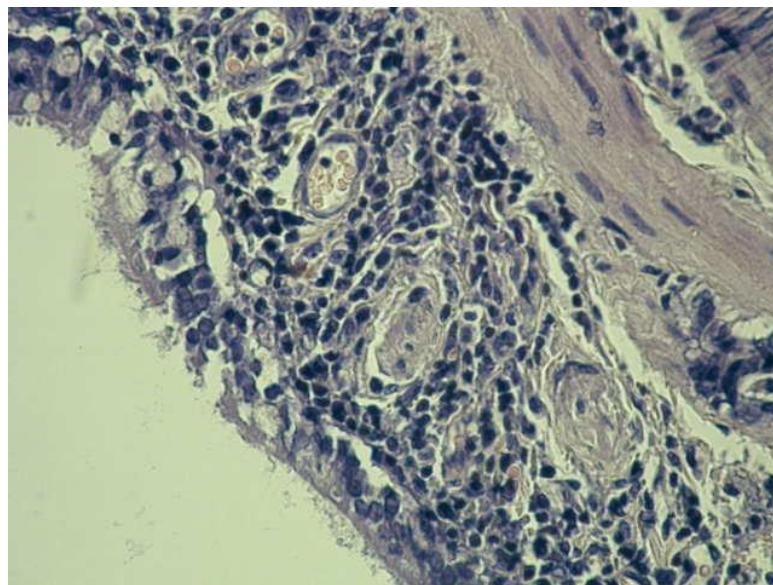


Рисунок 20 – Лёгкое крысы группы 5 (баклофен+ этанол 4,5 часа). Повреждение мерцательного эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×400

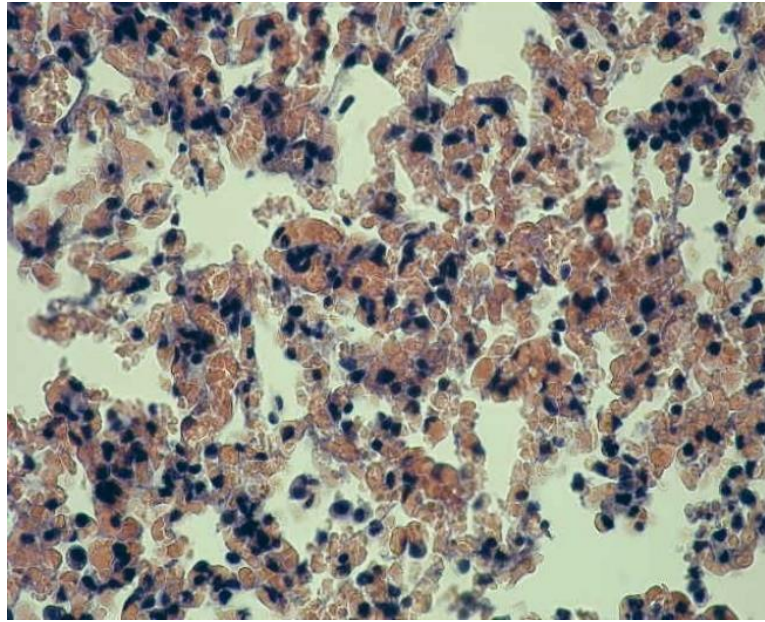


Рисунок 21 – Лёгкое крысы группы 5 (баклофен + этанол, 4,5 часа). Кровоизлияния в МАИ. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

В лёгких животных этой группы также появлялись множественные ателектазы и дистелектазы, расположенные преимущественно субплеврально (Рисунок 22).

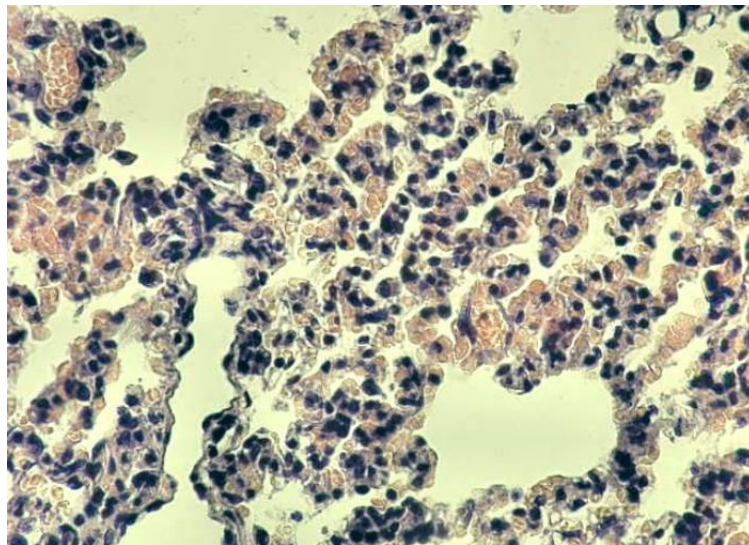


Рисунок 22 – Лёгкое крысы группы 5 (баклофен + этанол, 4,5 часа). Дистелектазы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

Регистрировали развитие альвеолярного отёка (Рисунок 23).

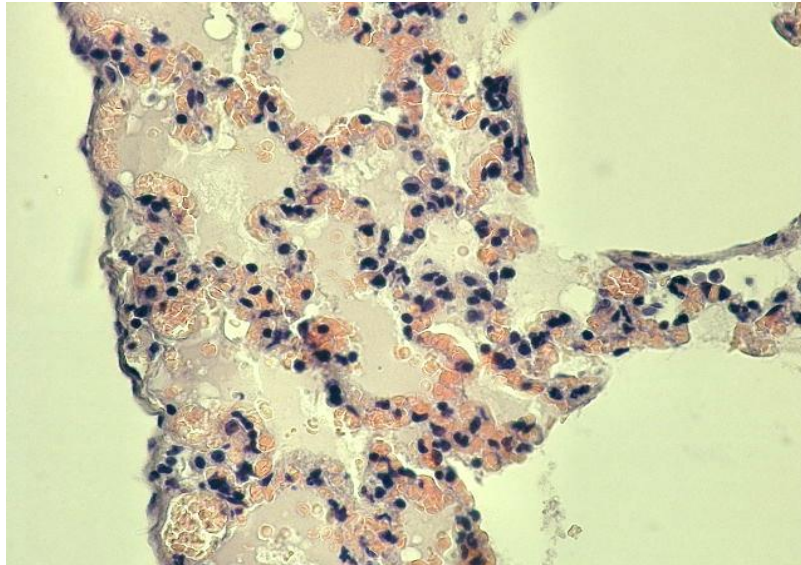


Рисунок 23 – Лёгкое крысы группы 5 (баклофен + этанол, 4,5 часа). Развитие альвеолярного отёка. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 400

Спустя 1 сутки после введения баклофена наблюдалось усиление нарушений гемодинамики: в просветах лёгочных артерий и вен формировались сгустки. Вены были заметно расширены и полнокровны. В МАП фиксировались многочисленные кровоизлияния. Участки ателектазов и дистелектазов преимущественно локализовались субплеврально. У животных данной группы появлялись кровоизлияния в альвеолы.

После совместного применения баклофена и этанола через 24 часа также регистрировались выраженные расстройства кровообращения: полнокровие венул, артериол и капилляров с обильными кровоизлияниями как в МАП (Рисунок 24), так и в альвеолы; отмечался сгусток. В лёгких животных данной экспериментальной группы выявляли чередование зон ателектаза, дистелектаза с эмфиземой. Кроме вышеперечисленных изменений отмечали наличие секрета в просвете бронхов и слущенного эпителия в бронхиолах.

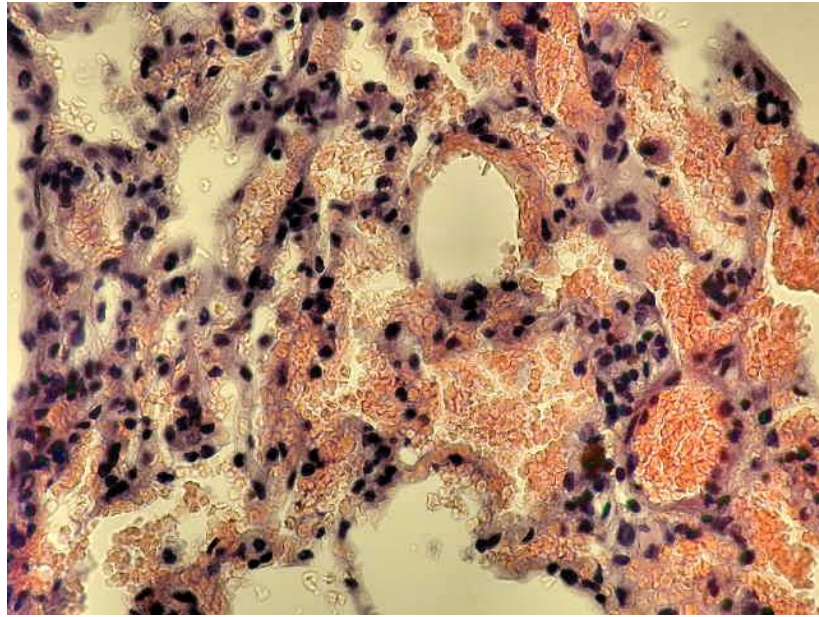


Рисунок 24 – Лёгкое крысы группы 7 (баклофен + этанол, 24 часа). Кровоизлияния в альвеолы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 400

Сводные данные о гистологических изменениях в лёгких представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Сравнительная характеристика гистологических изменений в лёгких крыс в различные сроки после введения баклофена и его комбинации с этанолом

Гистологический признак	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (баклофен, 3 ч.)	Группа 3 (баклофен + этанол, 3 ч.)	Группа 4 (баклофен, 4,5 ч.)	Группа 5 (баклофен + этанол, 4,5 ч.)	Группа 6 (баклофен, 24 ч.)	Группа 7 (баклофен + этанол, 24 ч.)
Полнокровие капилляров и венул	-	+	+	+	+	+	+
Кровоизлияния в МАП	-	-	+	+	+	+	+
Кровоизлияния в альвеолы	-	-	-	-	+	+	+
Сладж	-	-	+	+	+	+	+
Наличие ателектазов и дистелектазов	+	+	+	+	+	+	+
Наличие эмфиземы	-	+	+	+	+	+	+

Наличие клеточной реакции (увеличение числа лейкоцитов на территории МАП)	-	+	+	+	+	+	+
Слущивание эпителия в просвет бронхов	-	-	+	-	+	-	+
Наличие слизи в бронхиолах	-	-	+	-	+	-	+

4.2. Результаты морфометрического исследования лёгких [Romanova O. et al., 2022 (a); Romanova O. et al., 2022 (b); Romanova O. et al., 2023].

В ходе работы проводилось морфометрическое исследование структурных компонентов лёгочной ткани. Измеряли диаметр альвеол, толщину МАП, диаметры венул и артериол и ширину альвеолярных ходов. Проводили статистическую обработку.

Результаты измерения толщины МАП представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Толщина МАП после введения баклофена и его комбинации с этанолом ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (баклофен, 3 ч.)	Группа 3 (баклофен + этанол, 3 ч.)	Группа 4 (баклофен, 4,5 ч.)	Группа 5 (баклофен + этанол, 4,5 ч.)	Группа 6 (баклофен, 24 ч.)	Группа 7 (баклофен + этанол, 24 ч.)
Толщина МАП, мкм	7,96±0,19	4,59±0,12*	12,23±0,22*^	15,77±0,25*^	17,29±0,28*#"	16,00±0,27*^"	19,42±0,42*# / %

Примечание: * $p \leq 0,01$ – по отношению к группе 1 (контролю); ^ $p \leq 0,01$ по отношению к группе 2 (баклофен, 3 ч.); # $p \leq 0,01$ по отношению к группе 3 (баклофен + этанол, 3 ч.); " $p \leq 0,01$ по отношению к группе 4; / $p \leq 0,01$ по отношению к группе 5 (баклофен + этанол, 4,5 ч.), % $p \leq 0,01$ по отношению к группе 6 (баклофен, 24 ч.)

Как при изолированном введении баклофена, так и его комбинации с этанолом, толщина МАП отличалась от контроля. Толщина МАП значимо возрастала от 3-го к 4,5-му, а далее от 4,5 к 24-му часу после введения как баклофена в виде монопрепарата, так и его комбинации с этанолом, при этом во все сроки показатель был значимо выше в группах баклофена и этанола по сравнению с группами баклофена. Максимальное значения толщины МАП наблюдалось через 1 сутки после совместного введения баклофена и этанола (группа 7). Увеличение толщины МАП происходит за счёт отёка и инфильтрации лейкоцитами, что подтверждается в последующих исследованиях с применением сетки Г.Г. Автандилова.

Полученные данные представлены в графическом виде на Рисунке 25.

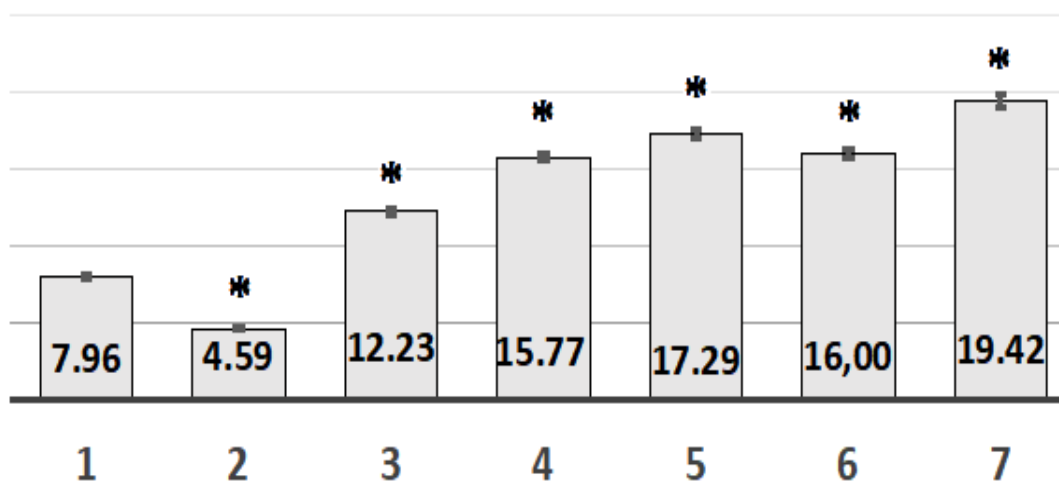


Рисунок 25 – Толщина МАП (мкм) у крыс после введения баклофена и его комбинации с этанолом (группа 1 – контроль; группа 2 – баклофен, 3 ч.; группа 3 – баклофен+этанол, 3 ч.; группа 4 – баклофен, 4,5 ч.; группа 5 – баклофен+этанол, 4,5 ч.; группа 6 – баклофен, 24 ч.; группа 7 – баклофен+этанол, 24 ч.

Результаты измерения диаметра альвеол представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Диаметр альвеол после введения баклофена и его комбинации с этанолом ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (баклофен, 3 ч.)	Группа 3 (баклофен + этанол, 3 ч.)	Группа 4 (баклофен, 4,5 ч.)	Группа 5 (баклофен + этанол, 4,5 ч.)	Группа 6 (баклофен, 24 ч.)	Группа 7 (баклофен + этанол, 24 ч.)
Диаметр альвеол, мкм	43,27± 0,84	71,95± 1,76*	49,33± 1,27*^	66,33± 1,39*^	53,83± 0,94*#^	66,36± 1,01*^	60,98± 1,18*#/%

Примечание: * $p \leq 0,01$ – по отношению к группе 1 (контролю); ^ $p \leq 0,01$ по отношению к группе 2 (баклофен, 3 ч.); # $p \leq 0,01$ по отношению к группе 3 (баклофен + этанол, 3 ч.); " $p \leq 0,01$ по отношению к группе 4; / $p \leq 0,01$ по отношению к группе 5 (баклофен + этанол, 4,5 ч.); % $p \leq 0,01$ по отношению к группе 6 (баклофен, 24 ч.)

После введения баклофена и его комбинации с этанолом диаметр альвеол был больше по сравнению с контрольной группой. Через 4,5 часа он возрастал по сравнению с 3-м часом, а через 24 часа – по сравнению с 4,5-м часом. При этом на всех сроках данный показатель был больше в группах баклофена по сравнению с группами баклофена и этанола.

Полученные данные представлены в графическом виде на Рисунке 26.

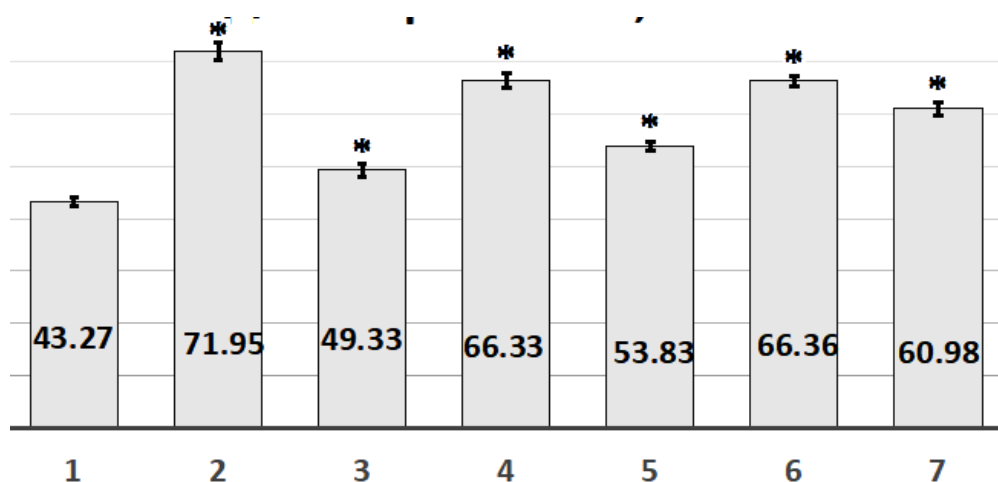


Рисунок 26 – Диаметр альвеол (мкм) у крыс после введения баклофена и его комбинации с этанолом (группа 1 – контроль; группа 2 – баклофен, 3 ч.; группа 3 – баклофен+этанол, 3 ч.; группа 4 – баклофен, 4,5 ч.; группа 5 – баклофен+этанол, 4,5 ч.; группа 6 – баклофен, 24 ч.; группа 7 – баклофен+этанол, 24 ч.)

Измеряли диаметр артериол в те же сроки после введения баклофена и его комбинации с этанолом (Таблица 11).

Таблица 11 – Диаметр артериол после введения баклофена и его комбинации с этанолом (M±m)

Показатель	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (баклофен, 3 ч.)	Группа 3 (баклофен + этанол, 3 ч.)	Группа 4 (баклофен, 4,5 ч.)	Группа 5 (баклофен + этанол, 4,5 ч.)	Группа 6 (баклофен, 24 ч.)	Группа 7 (баклофен + этанол, 24 ч.)
Диаметр артериол, мкм	33,29±1,15	45,19±1,52*	52,91±1,78*^	32,98±0,52	30,70±0,64#	35,32±1,28	33,99±0,85#&%

Примечание: * $p \leq 0,01$ – по отношению к группе 1 (контролю); ^ $p \leq 0,01$ по отношению к группе 2 (баклофен, 3 ч.); # $p \leq 0,01$ по отношению к группе 3 (баклофен+этанол, 3 ч.); / $p \leq 0,01$ по отношению к группе 4 (баклофен, 4,5 ч.); & $p \leq 0,01$ по отношению к группе 5 (баклофен+этанол, 4,5 ч.); % $p \leq 0,01$ по отношению к группе 6 (баклофен, 24 ч.).

Через 3 часа после введения баклофена и его сочетания с этанолом отмечается значимый рост диаметра артериол с последующим постепенным снижением до исходного значения.

Полученные данные представлены в графическом виде на Рисунке 27.

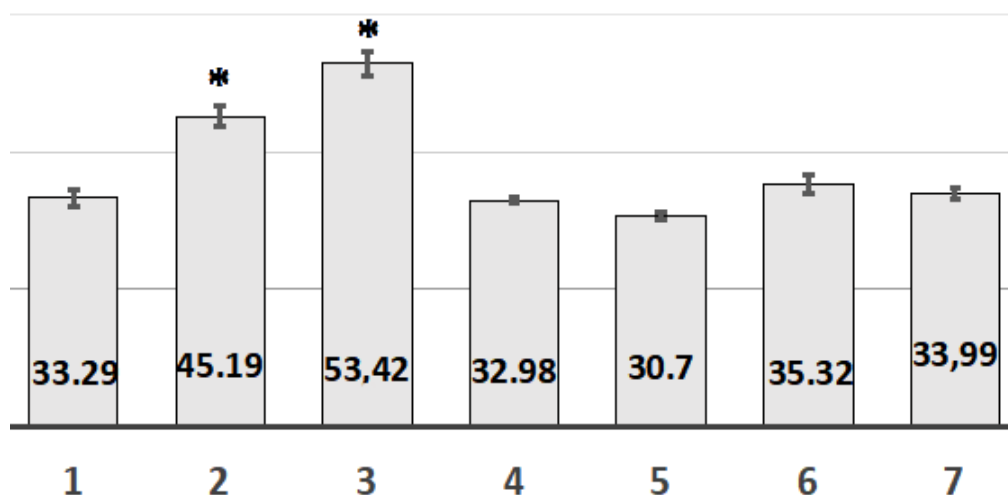


Рисунок 27 – Диаметр артериол у крыс после введения баклофена и его комбинации с этанолом (группа 1 – контроль; группа 2 – баклофен, 3 ч.; группа 3 – баклофен+этанол, 3 ч.; группа 4 – баклофен, 4,5 ч.; группа 5 – баклофен+этанол, 4,5 ч.; группа 6 – баклофен, 24 ч.; группа 7 – баклофен+этанол, 24 ч.)

Результаты измерения диаметра венул после введения баклофена и его комбинации с этанолом представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Диаметр венул после введения баклофена и его комбинации с этанолом ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (баклофен, 3 ч.)	Группа 3 (баклофен + этанол, 3 ч.)	Группа 4 (баклофен, 4,5 ч.)	Группа 5 (баклофен + этанол, 4,5 ч.)	Группа 6 (баклофен, 24 ч.)	Группа 7 (баклофен + этанол, 24 ч.)
Диаметр венул, мкм	48,47± 2,38	37,34± 2,41*	50,98± 2,46^	47,64± 1,10^	56,39± 1,45*#/#	48,77± 1,60^	40,17± 0,82*#/%

Примечание: * $p \leq 0,01$ – по отношению к группе 1 (контролю); ^ $p \leq 0,01$ по отношению к группе 2 (баклофен, 3 ч.); # $p \leq 0,01$ по отношению к группе 3 (баклофен+этанол, 3 ч.); / $p \leq 0,01$ по отношению к группе 4 (баклофен, 4,5 ч.); & $p \leq 0,01$ по отношению к группе 5 (баклофен+этанол, 4,5 ч.); % $p \leq 0,01$ по отношению к группе 6 (баклофен, 24 ч.).

Через 3 часа после введения баклофена как монопрепарата диаметр венул был значимо меньше по сравнению с контролем. После введения

комбинации баклофена и этанола к 4,5-му часу отмечался его значимый рост, а затем, к 24-му часу, снижение.

Полученные данные представлены в графическом виде на Рисунке 28.

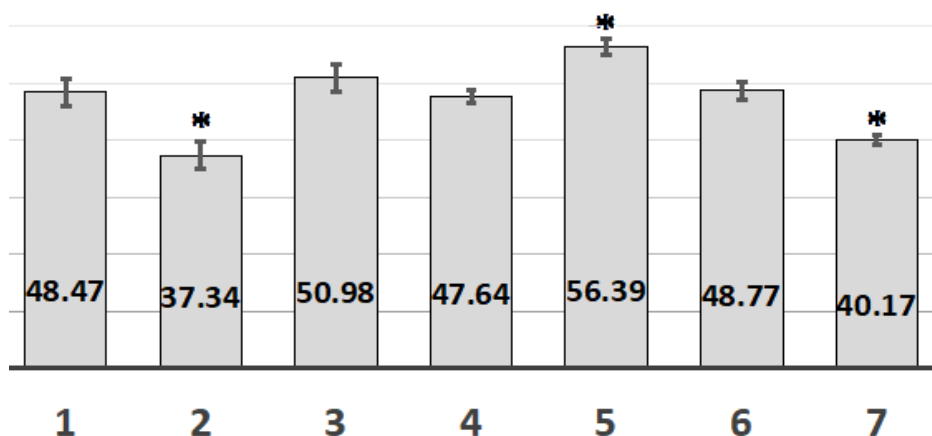


Рисунок 28 – Диаметр венул (мкм) у крыс после введения баклофена и его комбинации с этанолом (группа 1 – контроль; группа 2 – баклофен, 3 ч.; группа 3 – баклофен+этанол, 3 ч.; группа 4 – баклофен, 4,5 ч.; группа 5 – баклофен+этанол, 4,5 ч.; группа 6 – баклофен, 24 ч.; группа 7 – баклофен+этанол, 24 ч.)

Измеряли также ширину альвеолярных ходов. Данные о ширине альвеолярных ходов после введения баклофена и его комбинации с этанолом представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Ширина альвеолярных ходов после введения баклофена и его комбинации с этанолом ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (баклофен, 3 ч.)	Группа 3 (баклофен + этанол, 3 ч.)	Группа 4 (баклофен, 4,5 ч.)	Группа 5 (баклофен + этанол, 4,5 ч.)	Группа 6 (баклофен, 24 ч.)	Группа 7 (баклофен + этанол, 24 ч.)
Ширина-альвеолярных ходов, мкм	57,20±1,57	62,04±2,29	52,12±1,25^	95,39±1,68*^	95,82±1,79*#	117,56±2,85*^/	128,63±1,84*#&%

Примечание: * $p \leq 0,01$ – по отношению к группе 1 (контролю); ^ $p \leq 0,01$ по отношению к группе 2 (баклофен, 3 ч.); # $p \leq 0,01$ по отношению к группе 3 (баклофен+этанол, 3 ч.); / $p \leq 0,01$ по отношению к группе 4 (баклофен, 4,5 ч.); & $p \leq 0,01$ по отношению к группе 5 (баклофен+этанол, 4,5 ч.); % $p \leq 0,01$ по отношению к группе 6 (баклофен, 24 ч.).

После изолированного введения баклофена и его сочетания с этанолом наблюдался рост ширины альвеолярных ходов. Тенденция к увеличению данного показателя отмечалась уже через 3 часа после начала эксперимента, через 4,5 часа после введения баклофена и его комбинации с этанолом ширина альвеолярных ходов становилась значимо больше как по сравнению с контролем, так и с 3-м часом после начала эксперимента. Через 1 сутки ширина альвеолярных ходов увеличивалась по сравнению с 4,5-м часом, при этом данный показатель после введения комбинации баклофена и этанола оказался значимо больше по сравнению с группой баклофена.

Полученные данные представлены графически на Рисунке 29.

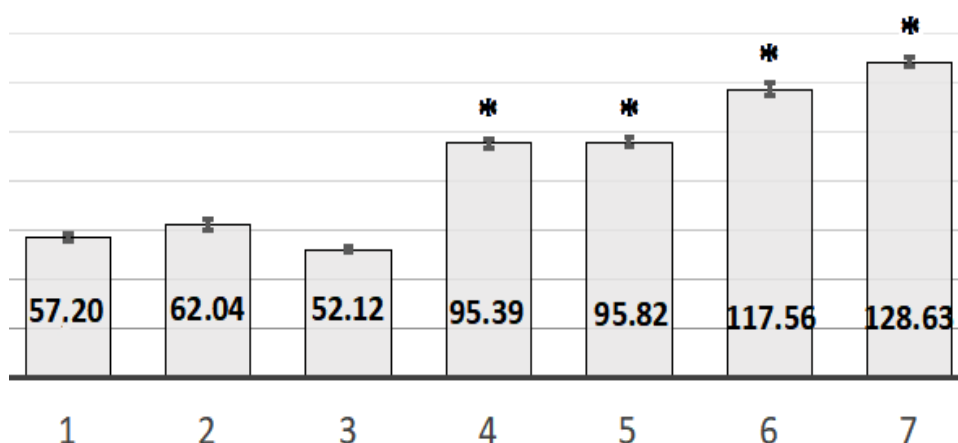


Рисунок 29 – Ширина альвеолярных ходов (мкм) у крыс после введения баклофена и его комбинации с этанолом (группа 1 – контроль; группа 2 – баклофен, 3 ч.; группа 3 – баклофен+этанол, 3 ч.; группа 4 – баклофен, 4,5 ч.; группа 5 – баклофен+этанол, 4,5 ч.; группа 6 – баклофен, 24 ч.; группа 7 – баклофен+этанол, 24 ч.

Данные, полученные в результате морфометрического исследования гистологических препаратов паренхимы лёгких с применением сетки Г.Г. Автандилова, представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Результаты морфометрического исследования срезов паренхимы лёгких на различных сроках после введения баклофена и его комбинации с этанолом ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (баклофен, 3 ч)	Группа 3 (баклофен + этанол, 3 ч)	Группа 4 (баклофен, 4,5 ч)	Группа 5 (баклофен + этанол, 4,5 ч)	Группа 6 (баклофен, 24 ч)	Группа 7 (баклофен + этанол, 24 ч)
Просвет альвеол, об. %	37,1± 1,17	42,36± 1,33*	40,88± 2,19*	38,64± 1,44^	36,9± 1,1 #	38,4± 1,61^	39,8± 1,96&
Паренхима, об. %	62,9± 1,16	57,64± 1,14*	59,12± 2,1*	61,36± 1,29	63,1± 1,01 #	61,6± 1,44	60,2± 1,95&
в том числе:							
МАП, об. %	44,96± 1,2	36,88± 1,29*	35,02± 1,59*	32,2± 1,24*^	29,74± 1,11* #	33,42± 1,42*	29,96± 1,52*%&
Лейкоциты, об. %	9,22± 0,47	8,52± 0,31	8,42± 0,46	12,32± 0,53*^	13,68± 0,51*#	8,96± 0,63	10,82± 0,47*#&%
Отёк, об. %	6,18± 0,35	7,72± 0,51*	10,4± 0,63*^	9,98± 0,64*^	11,36± 0,51*	11,22± 0,6*^	11,86± 0,65*#
Сосуды, об. %	2,78± 0,18	4,36± 0,25*	5,52± 0,29*^	6,64± 0,34*^	7,82± 0,36*#	7,56± 0,34*^ /	7,32± 0,32*
Соотношение лейкоциты/МАП	0,15± 0,01	0,15± 0,01	0,15± 0,01	0,21± 0,01*^	0,22± 0,01*#	0,15± 0,01 /	0,18± 0,01*#%

Примечание: * $p \leq 0,01$ – по отношению к группе 1 (контролю); ^ $p \leq 0,01$ по отношению к группе 2 (баклофен, 3 ч); # $p \leq 0,01$ по отношению к группе 3 (баклофен+этанол, 3 ч); / $p \leq 0,01$ по отношению к группе 4 (баклофен, 4,5 ч); & $p \leq 0,01$ по отношению к группе 5 (баклофен+этанол, 4,5 ч); % $p \leq 0,01$ по отношению к группе 6 (баклофен, 24 ч).

При проведении морфометрического исследования с применением сетки Г.Г. Автандилова было обнаружено значимое уменьшение объёмной доли альвеол и МАП, при этом возрастала площадь, занятая отёком. Через 4,5 часа после начала эксперимента нарастала лейкоцитарная инфильтрация (достоверно возрастала площадь, занятая лейкоцитами), а к 24-му часу снижалась. Объёмная доля гистологического препарата, занятая

лейкоцитами, была достоверно меньше после изолированного введения баклофена по сравнению с его сочетанием с этанолом.

4.3. Результаты оценки ШИК-реакции [Романова О.Л. и др., 2024 (б)]

После введения баклофена и его комбинации с этанолом отмечался рост доли ШИК-положительных лейкоцитов (Рисунок 30 - 32).

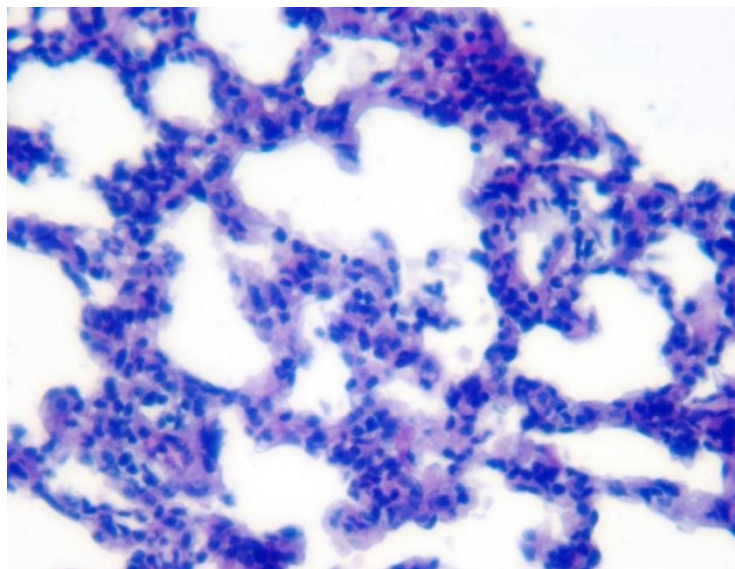


Рисунок 30 – Лёгкое крысы группы 2 (баклофен, 3 часа). ШИК-положительные лейкоциты. Докрашивание гематоксилином Майера. Ув. $\times 400$.

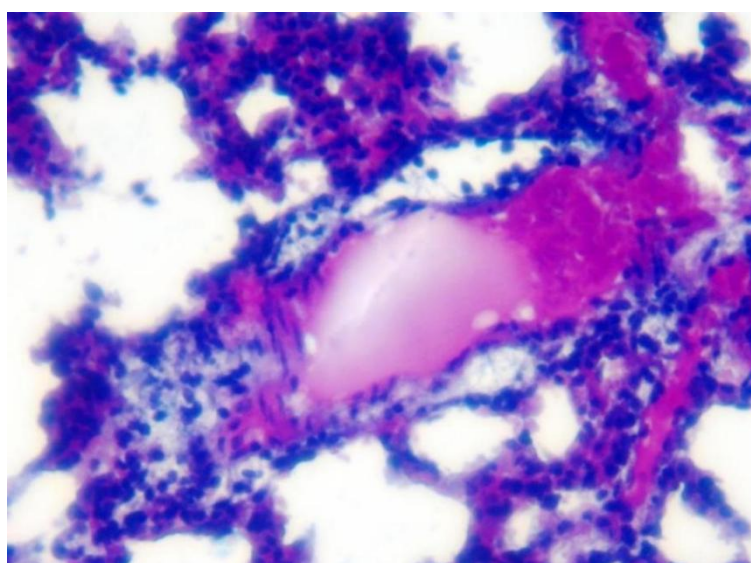


Рисунок 31 – Лёгкое крысы группы 3 (баклофен, 3 часа). Сладж. ШИК-положительные лейкоциты. Докрашивание гематоксилином Майера. Ув. $\times 400$.

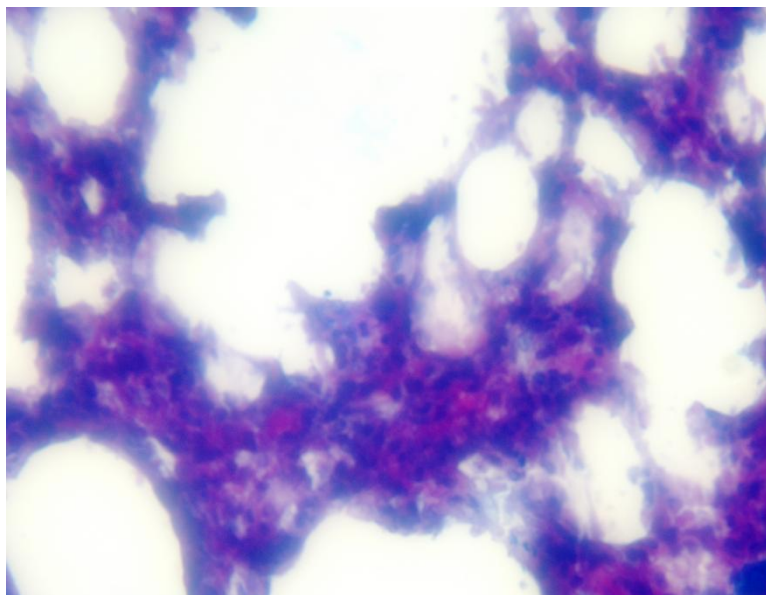


Рисунок 32 - Лёгкое крысы группы 5 (баклофен и этанол, 4,5 часа). ШИК-положительные лейкоциты. Докрашивание гематоксилином Майера. Ув. $\times 400$.

Наблюдали и начало формирования гиалиновых мембран (рисунок 33)

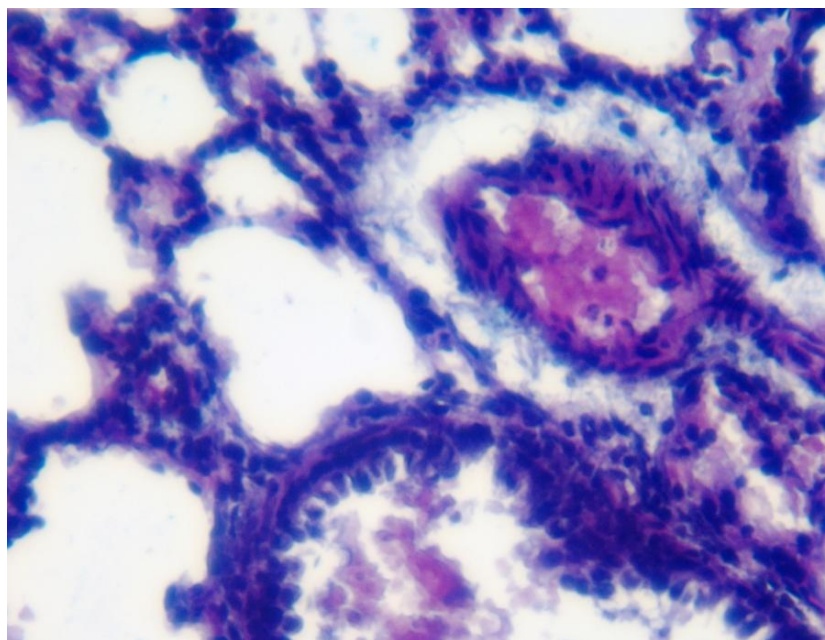


Рисунок 33 - Лёгкое крысы группы 3 (баклофен и этанол, 3 часа). Начало формирования гиалиновых мембран. ШИК-положительные лейкоциты. Докрашивание гематоксилином Майера. Ув. $\times 400$.

Данные о динамике доли ШИК-положительных лейкоцитов представлены в Таблице 15.

Таблица 15 – Доля ШИК-положительных лейкоцитов при введении баклофена и его комбинации с этанолом в разные сроки ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (баклофен, 3 ч.)	Группа 3 (баклофен + этанол, 3 ч.)	Группа 4 (баклофен, 4,5 ч.)	Группа 5 (баклофен + этанол, 4,5 ч.)	Группа 6 (баклофен, 24 ч.)	Группа 7 (баклофен + этанол, 24 ч.)
Доля ШИК-положительных лейкоцитов, %	28,68± 0,31	60,32 ±0,59 *	67,06± 0,79*^	62,58± 0,85*^	73,18± 0,56*#/ %	60,1± 1,1*	61,34± 0,73*#&

Примечание: * $p \leq 0,01$ – по отношению к группе 1 (контролю); ^ $p \leq 0,01$ по отношению к группе 2 (баклофен, 3 ч); # $p \leq 0,01$ по отношению к группе 3 (баклофен+этанол, 3 ч); / $p \leq 0,01$ по отношению к группе 4 (баклофен, 4,5 ч); & $p \leq 0,01$ по отношению к группе 5 (баклофен+этанол, 4,5 ч); % $p \leq 0,01$ по отношению к группе 6 (баклофен, 24 ч).

Во всех экспериментальных группах доля ШИК-положительных лейкоцитов на территории лёгких возрастала по сравнению с контролем, что свидетельствует о росте их фагоцитарной активности. При этом как при введении баклофена в качестве монопрепарата, так и его комбинации с этанолом, максимальной выраженности реакция достигала через 4,5 часа после начала эксперимента. Во все сроки показатель был больше в группах баклофена и этанола по сравнению с группами, которым вводили баклофен изолированно.

Результаты эксперимента представлены в графическом виде на Рисунке 34.

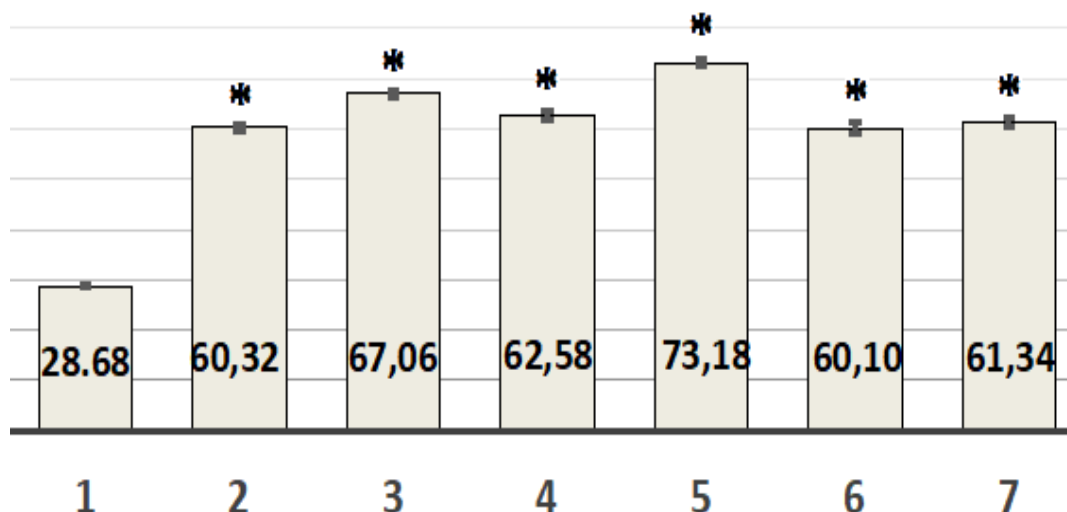


Рисунок 34 – Доля ШИК-положительных лейкоцитов (%) у крыс после введения баклофена и его комбинации с этанолом (группа 1 – контроль; группа 2 – баклофен, 3 ч.; группа 3 – баклофен+этанол, 3 ч.; группа 4 – баклофен, 4,5 ч.; группа 5 – баклофен+этанол, 4,5 ч.; группа 6 – баклофен, 24 ч.; группа 7 – баклофен+этанол, 24 ч.

После введения баклофена и его комбинации с этанолом в лёгких развивается комплекс глубоких гистоморфологических изменений, включающий в себя нарушения кровообращения на всех уровнях микроциркуляторного русла, утолщение МАП за счёт отёка, их инфильтрацию лейкоцитами, появление ателектазов и дистелектазов, чередующихся с участками эмфиземы. Морфологические изменения в лёгочной ткани при этом имеют выраженную стадийность. При введении комбинации баклофена и этанола гистологические изменения отличаются бóльшим разнообразием (отмечается наличие слизи и слущенного эпителия в бронхах) и развиваются более быстрыми темпами (так, при изолированном введении баклофена сладж отмечается через 4,5 часа после введения препаратов, а при совместном введении баклофена и этанола – уже через 3 часа). Воспалительные изменения проявлялись в максимальной степени на сроке 4,5 часа в группе животных, которым вводили баклофен в сочетании с этанолом, что подтверждается результатами морфометрического исследования (максимальная объёмная доля препарата, занятая отёком,

лейкоцитами). На этом же сроке достигала максимума фагоцитарная активность лейкоцитов, что было обнаружено в ходе проведённой ШИК-реакции.

Глава 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

5.1. Результаты исследования влияния токсической дозы баклофена и его комбинации с этанолом на апоптотические процессы в эпителии альвеол посредством определения экспрессии протеинов Вах и Bcl-2 [Романова О.Л. и др., 2024 (в); Kalinicheva M. et al., 2024]

В ходе иммуногистохимического исследования в бронхиальном эпителии, альвеолоцитах первого типа и нейтрофилах у животных контрольной группы была выявлена низкая экспрессия Вах (+), что свидетельствует о минимальном, базовом, уровне апоптоза (Рисунок 35).

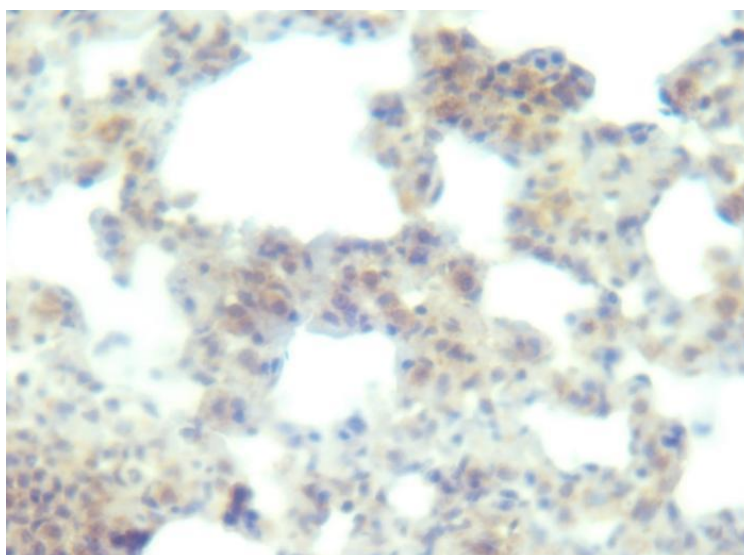


Рисунок 35 – Лёгкое крысы группы 1 (контроль). Слабая экспрессия Вах в бронхиальном эпителии и нейтрофилах. Иммуногистохимическая окраска. Докрашивание гематоксилином Майера. Ув. ×400.

Через 3 и 4,5 часа после изолированного введения баклофена наблюдалась выраженная экспрессия Вах (+++) в бронхиальном эпителии и альвеолоцитах первого типа; в то время как в нейтрофилах она была умеренной (++) (Рисунок 36).

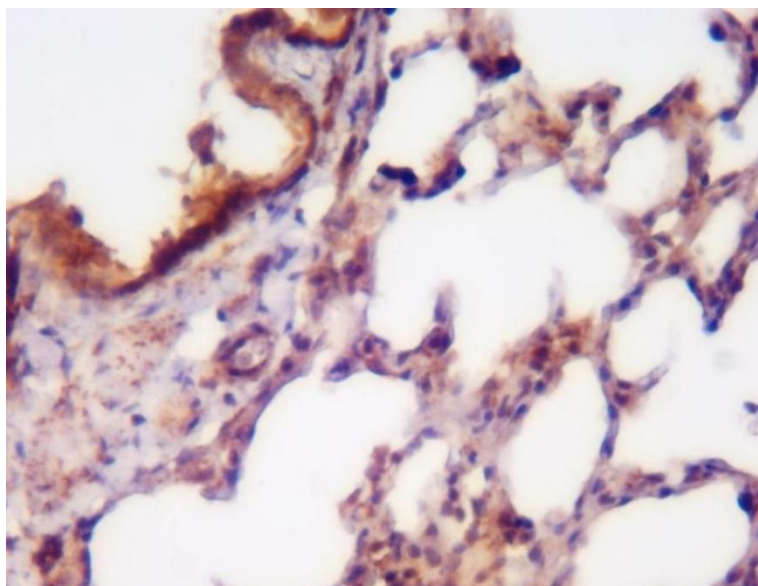


Рисунок 36 – Лёгкое крысы группы 2 (баклофен, 3 часа). Выраженная экспрессия Вах в бронхиальном эпителии, умеренная в нейтрофилах. Иммуногистохимическая окраска. Докрашивание гематоксилином Майера. Ув. ×400.

Через 3 часа после сочетанного введения баклофена и этанола отмечали сильную (+++) экспрессию Вах в бронхиальном эпителии, альвеолоцитах 1-го типа и нейтрофилах (Рисунок 37).

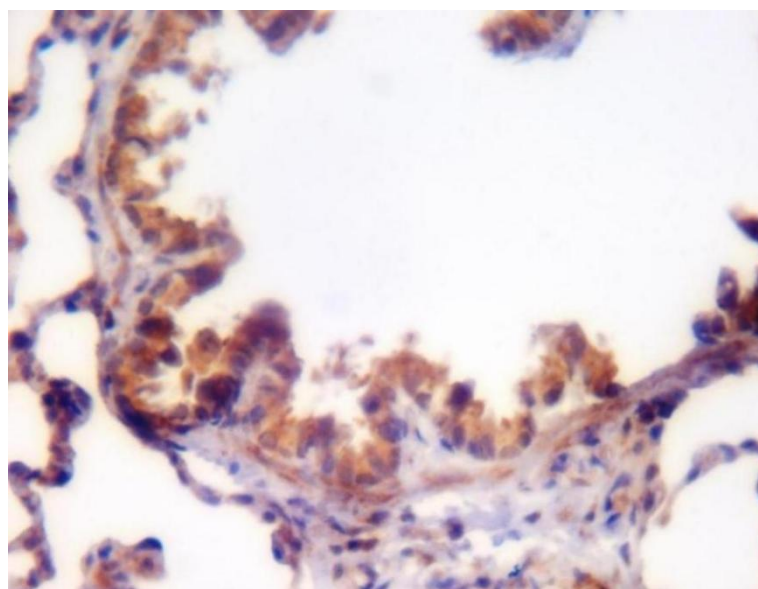


Рисунок 37 – Лёгкое крысы группы 3 (баклофен + этанол, 3 часа). Выраженная экспрессия Вах в бронхиальном эпителии. Иммуногистохимическая окраска. Докрашивание гематоксилином Майера. Ув. ×400.

Через 4,5 часа после введения баклофена в виде монопрепарата экспрессия Вах в бронхиальном эпителии и альвеолоцитах 1 типа была сильной, а в нейтрофилах - умеренной (Рисунок 38).

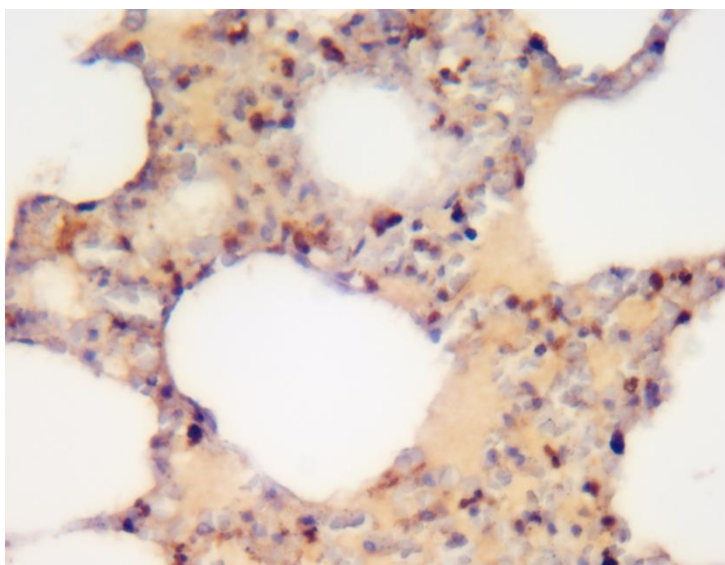


Рисунок 38 – Лёгкое крысы группы 4 (баклофен, 3 часа). Умеренная экспрессия Вах в нейтрофилах. Иммуногистохимическая окраска. Докрашивание гематоксилином Майера. Ув. $\times 400$.

Через 4,5 часа после введения комбинации баклофена и этанола экспрессия Вах в бронхиальном эпителии, альвеолоцитах 1-го типа и нейтрофилах была сильной (Рисунок 39).

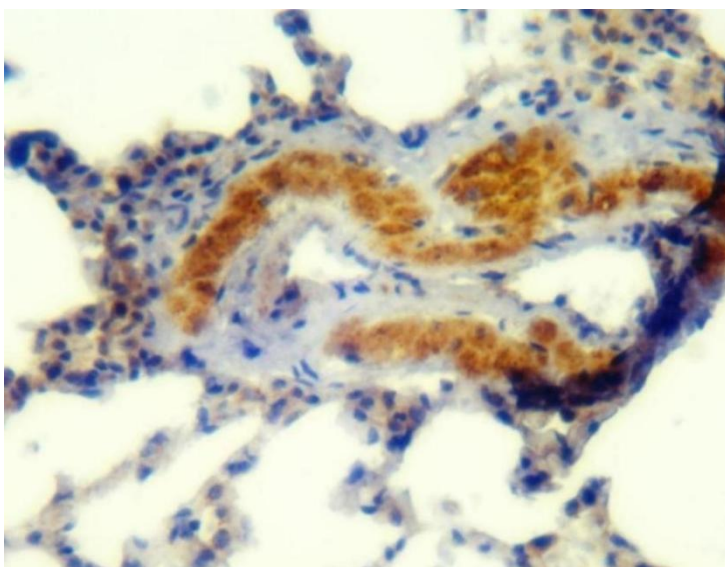


Рисунок 39 – Лёгкое крысы группы 5 (баклофен + этанол, 4,5 часа). Выраженная экспрессия Вах в бронхиальном эпителии. Иммуногистохимическая окраска. Докрашивание гематоксилином Майера. Ув. $\times 400$.

Через 1 сутки после введения баклофена как монопрепарата и сочетания баклофена и этанола отмечали умеренную (++) экспрессию Вах в бронхиальном эпителии и альвеолоцитах 1-го типа. Экспрессия Вах в нейтрофилах через 24 часа после изолированного введения баклофена была слабой (+), а комбинации баклофена и этанола – умеренной (++) (Рисунок 40).

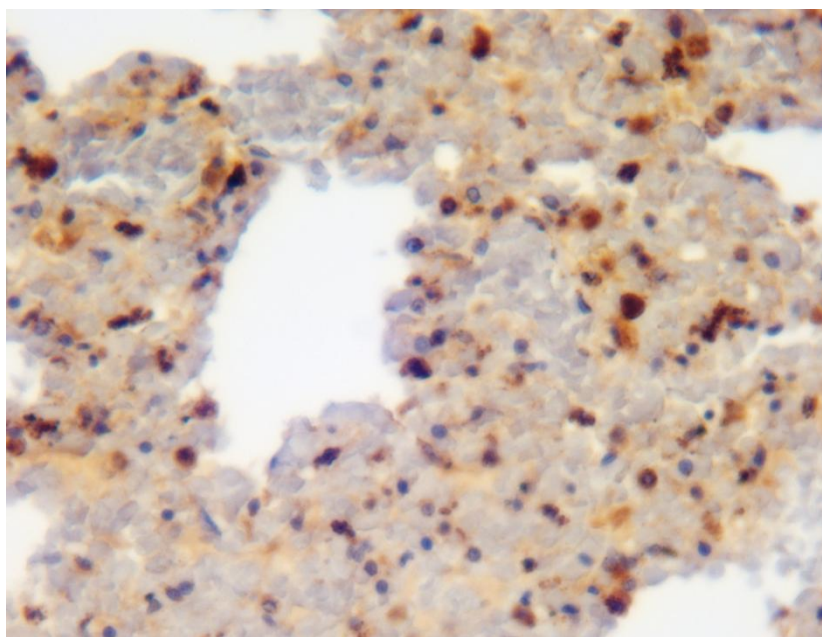


Рисунок 40 – Лёгкое крысы группы 7 (баклофен+этанол, 24 часа). Умеренная экспрессия Вах в нейтрофилах. Иммуногистохимическая окраска. Докрашивание гематоксилином Майера. Ув. ×400.

Данные об интенсивности экспрессии Вах в бронхиальном эпителии, альвеолоцитах 1-го типа и нейтрофилах крыс в различные сроки после введения баклофена и его сочетания с этанолом представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Оценка результатов ИГХ-реакции по интенсивности экспрессии Вах

	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (баклофен, 3 ч.)	Группа 3 (баклофен + этанол, 3 ч.)	Группа 4 (баклофен, 4,5 ч.)	Группа 5 (баклофен + этанол, 4,5 ч.)	Группа 6 (баклофен, 24 ч.)	Группа 7 (баклофен + этанол, 24 ч.)
Бронхиальный эпителий	+	+++	+++	+++	+++	++	++
Альвеолоциты 1-го типа	+	+++	+++	+++	+++	++	++
Нейтрофилы	+	++	+++	++	+++	+	++

Отмечается также рост доли структур, экспрессирующих данный белок (Таблица 17).

Таблица 17 – Результаты полуколичественного анализа данных о доле структур, экспрессирующих Вах (M±m).

Показатель	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (баклофен, 3 ч.)	Группа 3 (баклофен + этанол, 3 ч.)	Группа 4 (баклофен, 4,5 ч.)	Группа 5 (баклофен + этанол, 4,5 ч.)	Группа 6 (баклофен, 24 ч.)	Группа 7 (баклофен + этанол, 24 ч.)
Вах, об.%	10,13± 0,48	22,97± 1,01*	16,66± 0,93*^	19,74± 0,69*^	28,85± 1,33*#	11,39± 0,73^/	19,43± 1,07*#&%

Примечание: * $p \leq 0,01$ – по отношению к группе 1 (контролю); ^ $p \leq 0,01$ по отношению к группе 2 (баклофен, 3 ч); # $p \leq 0,01$ по отношению к группе 3 (баклофен+этанол, 3 ч); / $p \leq 0,01$ по отношению к группе 4 (баклофен, 4,5 ч); & $p \leq 0,01$ по отношению к группе 5 (баклофен+этанол, 4,5 ч); % $p \leq 0,01$ по отношению к группе 6 (баклофен, 24 ч).

В графическом виде полученные данные представлены на Рисунке 41.

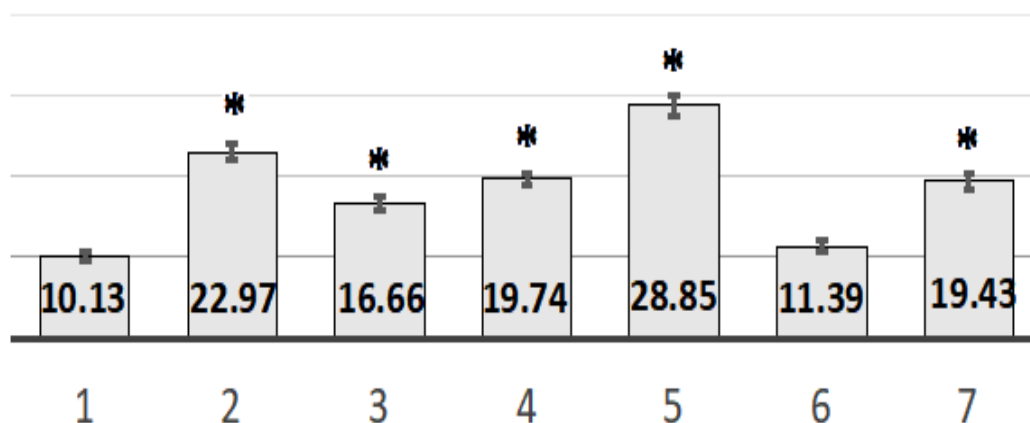


Рисунок 41 – Доля структур, экспрессирующих Вах (об. %) у крыс после введения баклофена и его комбинации с этанолом (группа 1 – контроль; группа 2 – баклофен, 3 ч.; группа 3 – баклофен+этанол, 3 ч.; группа 4 – баклофен, 4,5 ч.; группа 5 – баклофен+этанол, 4,5 ч.; группа 6 – баклофен, 24 ч.; группа 7 – баклофен+этанол, 24 ч.

Максимальная экспрессия Вах при изолированном введении баклофена отмечалась через 3 часа, а при введении комбинации баклофена и этанола – через 4,5 часа после начала эксперимента. Через 4,5 и 24 часа в лёгких животных, которым вводили сочетание баклофена и этанола, экспрессия Вах была значимо больше, чем в группах, получавших баклофен изолированно, что свидетельствует о росте апоптотической активности.

Нами также оценивалась экспрессия антиапоптотического белка Bcl-2. У животных контрольной группы экспрессия Bcl-2 в бронхиальном эпителии, альвеолоцитах 1-го типа и нейтрофилах была слабой (+) (Рисунок 42).

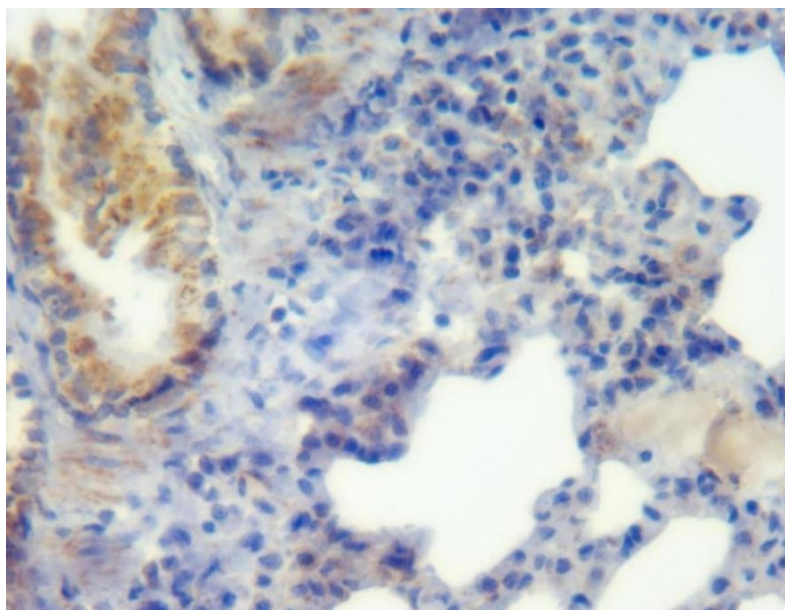


Рисунок 42– Лёгкое крысы группы 1 (контроль). Слабая экспрессия Vcl-2 в бронхиальном эпителии. Иммуногистохимическая окраска. Докрашивание гематоксилином Майера. Ув. $\times 400$.

Через 3 часа после введения баклофена как монопрепарата отмечали умеренную (++) , а после введения комбинации баклофена и этанола – выраженную (+++) экспрессию Vcl-2 (Рисунок 43) в бронхиальном эпителии, альвеолоцитах 1-го типа и нейтрофилах.

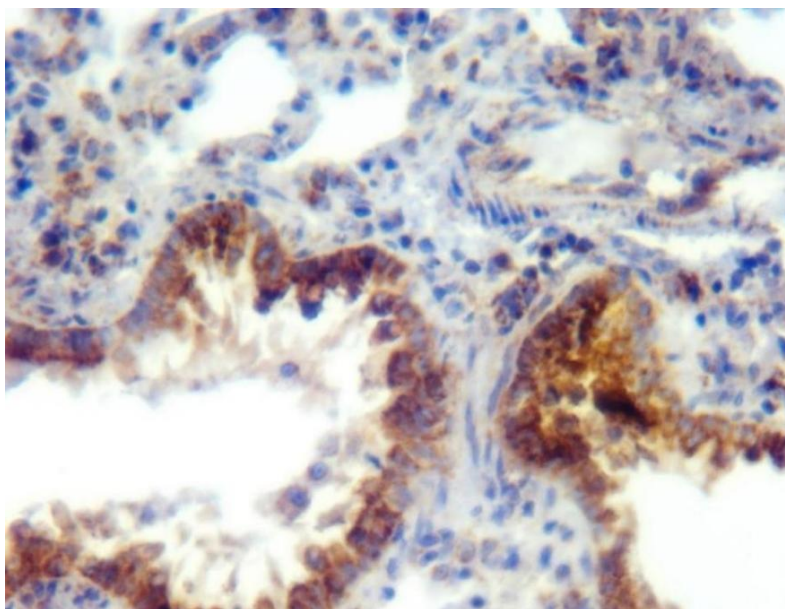


Рисунок 43 - Лёгкое крысы группы 3 (баклофен + этанол, 3 часа). Сильная экспрессия Vcl-2 в бронхиальном эпителии. Иммуногистохимическая окраска. Докрашивание гематоксилином Майера. Ув. $\times 400$.

Через 4,5 часа после введения баклофена в качестве монопрепарата и его комбинации с этанолом в бронхиальном эпителии крыс, альвеолоцитах 1-го типа и нейтрофилах наблюдали сильную (+++) экспрессию V α 1-2 (Рисунок 44).

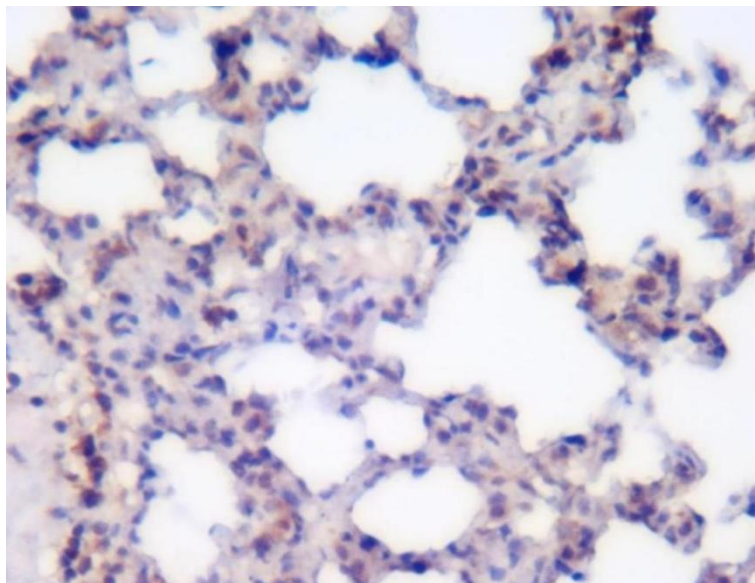


Рисунок 44 - Лёгкое крысы группы 3 (баклофен и этанол, 3 ч.). Сильная экспрессия V α 1-2 в нейтрофилах. Иммуногистохимическая окраска. Докрашивание гематоксилином Майера. Ув. $\times 400$.

Через 4,5 часа после совместного введения баклофена и этанола экспрессия V α 1-2 в бронхиальном эпителии, альвеолоцитах 1 типа и нейтрофилах была сильной.

Через 24 часа после начала эксперимента в группе баклофена отмечали выраженную (+++), а в группе баклофена и этанола умеренную (++) экспрессию V α 1-2 в бронхиальном эпителии, альвеолоцитах 1-го типа и нейтрофилах (Рисунок 45).

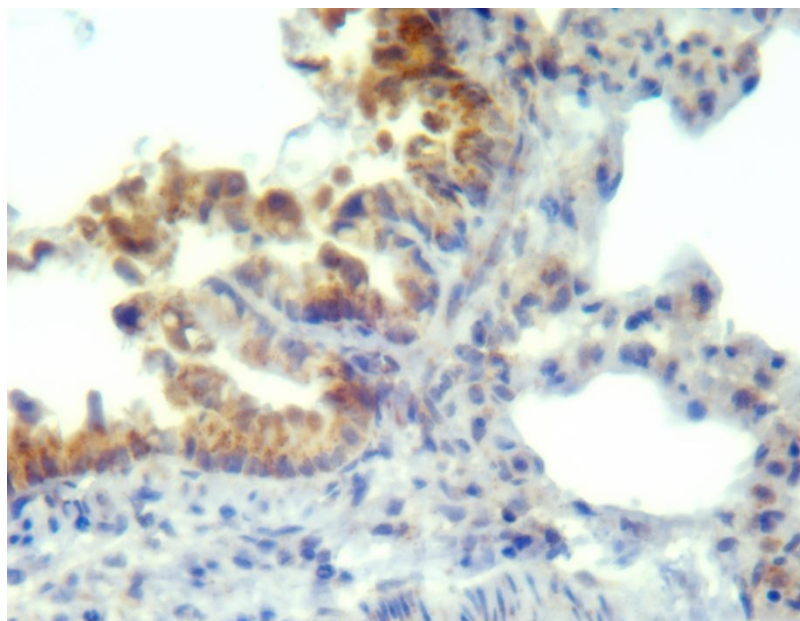


Рисунок 45 - Лёгкое крысы группы 7 (баклофен и этанол, 24 ч.). Сильная экспрессия Vcl-2 в бронхиальном эпителии, альвеолоцитах 1-го типа и нейтрофилах. Иммуногистохимическая окраска. Докрашивание гематоксилином Майера. Ув. ×400.

Результаты исследования представлены в Таблице 18.

Таблица 18 – Оценка результатов ИГХ-реакции по интенсивности экспрессии Vcl-2

	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (баклофен, 3 ч.)	Группа 3 (баклофен + этанол, 3 ч.)	Группа 4 (баклофен, 4,5 ч.)	Группа 5 (баклофен + этанол, 4,5 ч.)	Группа 6 (баклофен, 24 ч.)	Группа 7 (баклофен + этанол, 24 ч.)
Бронхиальный эпителий	+	++	+++	+++	+++	+++	++
Альвеолоциты 1-го типа	+	++	+++	+++	+++	+++	++
Нейтрофилы	+	++	+++	+++	+++	+++	++

Значимый рост доли структур, экспрессирующих Vcl-2, отмечали у животных, которым вводили баклофен в качестве монопрепарата, а также его комбинацию с этанолом, через 3 и 4,5 часа после начала эксперимента (Таблица 19), что говорит об усилении и антиапоптотической активности.

При этом в группах баклофена и этанола изучаемый показатель был значимо больше по сравнению с группами баклофена.

Таблица 19 – Результаты полуколичественного анализа данных о доле структур, экспрессирующих Vcl-2 ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (баклофен, 3 ч.)	Группа 3 (баклофен + этанол, 3 ч.)	Группа 4 (баклофен, 4,5 ч.)	Группа 5 (баклофен + этанол, 4,5 ч.)	Группа 6 (баклофен, 24 ч.)	Группа 7 (баклофен + этанол, 24 ч.)
Vcl-2, об. %	10,23± 0,44	14,36± 0,58*	17,44± 1,15*^	12,85± 0,59*^	18,44± 0,80*/	12,30± 0,81^	10,80± 0,82#&

Примечание: * $p \leq 0,01$ – по отношению к группе 1 (контролю); ^ $p \leq 0,01$ по отношению к группе 2 (баклофен, 3 ч.); # $p \leq 0,01$ по отношению к группе 3 (баклофен+этанол, 3 ч.); / $p \leq 0,01$ по отношению к группе 4 (баклофен, 4,5 ч.); & $p \leq 0,01$ по отношению к группе 5 (баклофен+этанол, 4,5 ч.); % $p \leq 0,01$ по отношению к группе 6 (баклофен, 24 ч.).

Полученные результаты представлены в графическом виде на Рисунке 46.

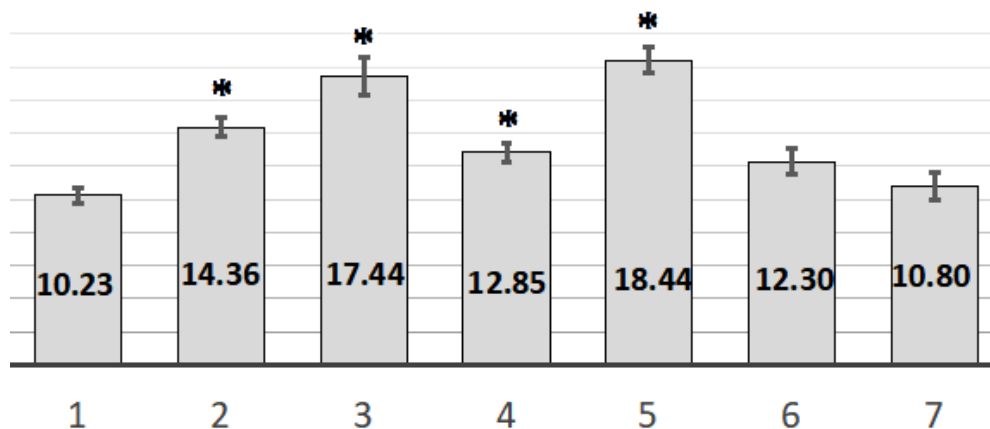


Рисунок 46 – Доля структур, экспрессирующих Vcl-2 (об. %) у крыс после введения баклофена и его комбинации с этанолом (группа 1 – контроль; группа 2 – баклофен, 3 ч.; группа 3 – баклофен+этанол, 3 ч.; группа 4 – баклофен, 4,5 ч.; группа 5 – баклофен+этанол, 4,5 ч.; группа 6 – баклофен, 24 ч.; группа 7 – баклофен+этанол, 24 ч.).

Поскольку в ходе эксперимента было отмечено усиление экспрессии как проапоптотического белка Вах, так и антиапоптотического Vcl-2, для оценки результирующей направленности апоптотических процессов нами

было рассчитано соотношение Вах/Vcl-2. Результаты представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Соотношение Вах/Vcl-2 в лёгочных структурах после введения баклофена и его комбинации с этанолом

Показатель	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (баклофен, 3 ч.)	Группа 3 (баклофен + этанол, 3 ч.)	Группа 4 (баклофен, 4,5 ч.)	Группа 5 (баклофен + этанол, 4,5 ч.)	Группа 6 (баклофен, 24 ч.)	Группа 7 (баклофен + этанол, 24 ч.)
Вах/ Vcl-2	1,07± 0,06	1,68± 0,12*	1,07± 0,08^	1,70± 0,13*	1,69± 0,13*#	1,12± 0,18^	2,19± 0,24*#&%

Примечание: * $p \leq 0,01$ – по отношению к группе 1 (контролю); ^ $p \leq 0,01$ по отношению к группе 2 (баклофен, 3 ч.); # $p \leq 0,01$ по отношению к группе 3 (баклофен+этанол, 3 ч.); / $p \leq 0,01$ по отношению к группе 4 (баклофен, 4,5 ч.); & $p \leq 0,01$ по отношению к группе 5 (баклофен+этанол, 4,5 ч.); % $p \leq 0,01$ по отношению к группе 6 (баклофен, 24 ч.).

В контрольной группе соотношение белков Вах и Vcl-2, составляло 1,07, что свидетельствует о балансе между про-апоптотическими и антиапоптотическими процессами. Через три часа после начала экспериментального воздействия в группе, подвергшейся изолированному воздействию баклофена, отмечен значимый рост этого соотношения (1,68), что указывает на существенное усиление апоптотической активности по сравнению с антиапоптотической, в то время как в группе, которой вводили баклофен изолированно, данный показатель оставался без изменений. Через 4,5 часа после начала эксперимента в обеих группах (получавшей баклофен отдельно и комбинацию баклофена и этанола) наблюдалось преобладание апоптоза, о чем свидетельствует соотношение Вах и Vcl-2, составляющее 1,70 и 1,69, соответственно, при этом различий между группой баклофена и баклофена и этанола, не отмечалось. Спустя 24 часа после начала эксперимента в группе баклофена соотношение Вах/Vcl-2 уже значимо не отличалось от контроля (1,12). В группе, которой вводили комбинацию

баклофена и этанола, преобладали апоптотические процессы, что подтверждается соотношением Вах и Vc1-2, равном 2,19.

Полученные данные представлены в графическом виде на рисунке 47.

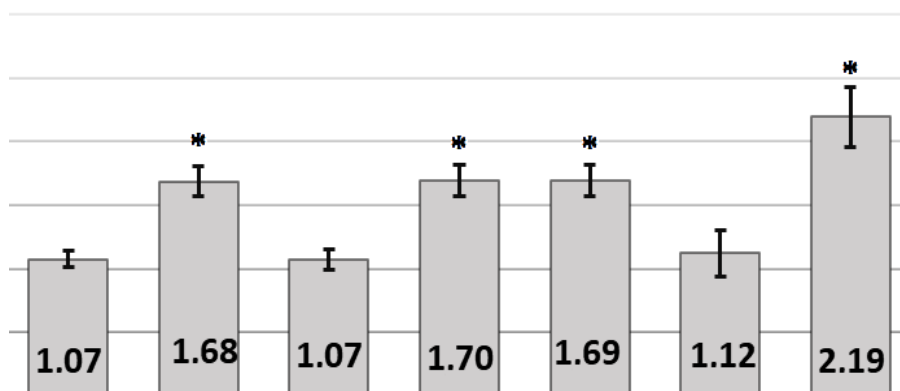


Рисунок 47 – Соотношение Вах/Vc1-2 у крыс после введения баклофена и его комбинации с этанолом (группа 1 – контроль; группа 2 – баклофен, 3 ч.; группа 3 – баклофен+этанол, 3 ч.; группа 4 – баклофен, 4,5 ч.; группа 5 – баклофен+этанол, 4,5 ч.; группа 6 – баклофен, 24 ч.; группа 7 – баклофен+этанол, 24 ч.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что апоптоз может играть роль в патогенезе повреждения лёгких при отравлении баклофеном и его комбинации с этиловым спиртом. В частности, усиление апоптоза эпителиальных и эндотелиальных клеток лёгких может приводить к нарушению альвеолярно-капиллярного барьера, и нарушению газообмена, усугубляя дыхательную недостаточность.

5.2. Результаты исследования мукоциллиарного клиренса эпителия альвеол под влиянием баклофена в токсической дозе и его комбинации с этанолом [Романова О.Л. и др., 2025; Zemtseva Z. et al., 2025]

В контрольной группе экспрессия MUC1 практически отсутствовала (-) (Рисунок 48).

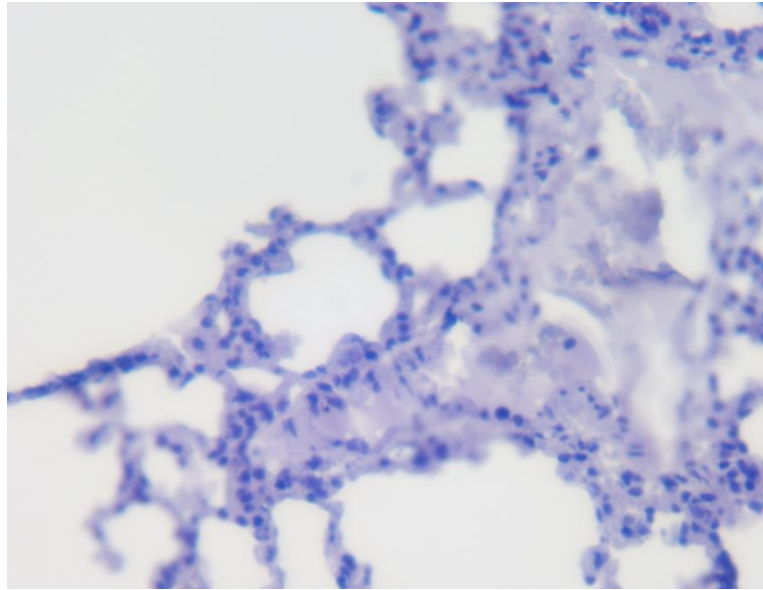


Рисунок 48 – Лёгкое крысы группы 1 (контроль). Отсутствие экспрессии MUC1. Иммуногистохимическая окраска. Докрашивание гематоксилином Майера. Ув. $\times 400$.

Во всех экспериментальных группах, кроме 7-й группы (баклофен + этанол, 24 ч), отмечали умеренную экспрессию («++») MUC1 (эпителий бронхов, части альвеолярных ходов) (Рисунок 49). В 7-й группе выявили выраженную экспрессию («+++») MUC1.

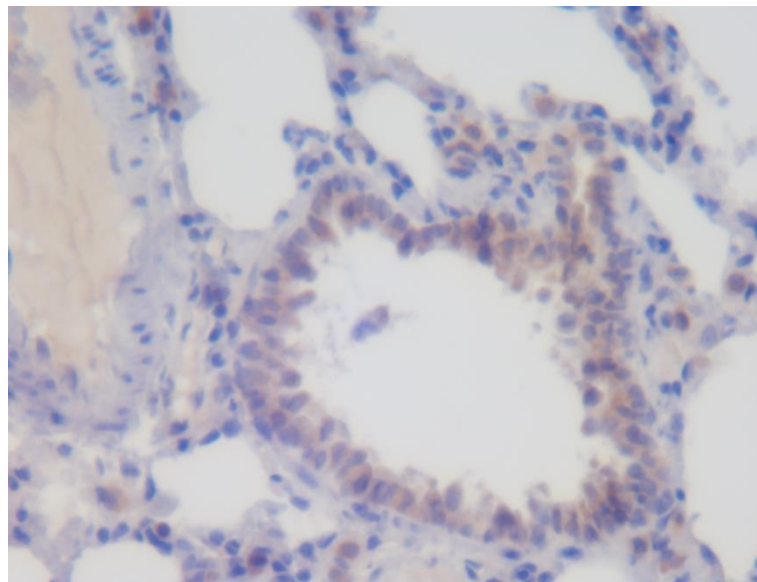


Рисунок 49 – Лёгкое крысы группы 6 (баклофен, 24 часа). Умеренная экспрессия MUC1 в бронхиальном эпителии. Иммуногистохимическая окраска. Докрашивание гематоксилином Майера. Ув. $\times 400$.

Данные об интенсивности экспрессии MUC1 в различные сроки после введения баклофена и его сочетания с этанолом представлены в Таблице 21.

Таблица 21 – Оценка результатов ИГХ-реакции на экспрессию MUC1

	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (баклофен, 3 ч.)	Группа 3 (баклофен + этанол, 3 ч.)	Группа 4 (баклофен, 4,5 ч.)	Группа 5 (баклофен + этанол, 4,5 ч.)	Группа 6 (баклофен, 24 ч.)	Группа 7 (баклофен + этанол, 24 ч.)
MUC1	-	++	++	++	++	++	+++

Доля структур, экспрессирующих MUC1, также возростала и во всех экспериментальных группах и была больше по сравнению с контролем (Таблица 22).

Таблица 22 – Результаты полуколичественного анализа данных о доле структур, экспрессирующих MUC1 (M±m)

	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (баклофен, 3 ч.)	Группа 3 (баклофен + этанол, 3 ч.)	Группа 4 (баклофен, 4,5 ч.)	Группа 5 (баклофен + этанол, 4,5 ч.)	Группа 6 (баклофен, 24 ч.)	Группа 7 (баклофен + этанол, 24 ч.)
MUC1, об.%	0,85± 0,14	15,87± 0,42*	27,46± 0,85*^	22,76± 0,60*^	18,01± 0,48*#	17,34± 0,37*^/	43,31± 1,44*#&%

Примечание: * $p \leq 0,01$ – по отношению к группе 1 (контролю); ^ $p \leq 0,01$ по отношению к группе 2 (баклофен, 3 ч.); # $p \leq 0,01$ по отношению к группе 3 (баклофен+этанол, 3 ч.); / $p \leq 0,01$ по отношению к группе 4 (баклофен, 4,5 ч.); & $p \leq 0,01$ по отношению к группе 5 (баклофен+этанол, 4,5 ч.); % $p \leq 0,01$ по отношению к группе 6 (баклофен, 24 ч.).

Во всех экспериментальных группах экспрессия MUC1 значительно отличалась от контроля. Через 3 часа после начала эксперимента экспрессия MUC1 в лёгких животных, которым вводили сочетание баклофена и этанола,

была больше по сравнению с группой, получавшей баклофен в качестве монопрепарата. Через 4,5 часа экспрессия MUC1 в группе баклофена и этанола была, напротив, ниже по сравнению с группой, которой вводили баклофен изолированно. Через 1 сутки после введения препаратов экспрессия MUC1 в лёгких животных, получавших комбинацию баклофена и этанола, резко возросла и примерно в 2,5 раза превышала аналогичный показатель у крыс, получавших баклофен в виде монопрепарата.

Данные представлены в графическом виде на рисунке 50.

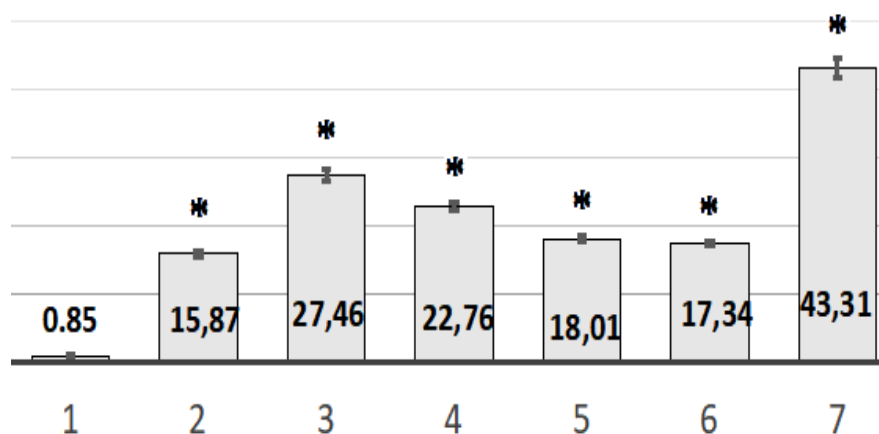


Рисунок 50 – Доля структур, экспрессирующих MUC1 (об. %) у крыс после введения баклофена и его комбинации с этанолом (группа 1 – контроль; группа 2 – баклофен, 3 ч.; группа 3 – баклофен+этанол, 3 ч.; группа 4 – баклофен, 4,5 ч.; группа 5 – баклофен+этанол, 4,5 ч.; группа 6 – баклофен, 24 ч.; группа 7 – баклофен+этанол, 24 ч.

Рост экспрессии белка MUC1, отмечаемый во всех экспериментальных группах, свидетельствует об усилении мукоциллиарного клиренса, с одной стороны, и развитии в лёгких воспалительного процесса, а также о возможном начале фибротических изменений, с другой. Так, MUC1 может способствовать привлечению и активации иммунокомпетентных клеток, усиливая воспалительный ответ в лёгких. Он также способен стимулировать фиброгенез, способствуя отложению коллагена и ремоделированию лёгочной ткани [Ridley C. et al., 2018].

5.3. Анализ влияния интоксикации, вызванной баклофеном и его комбинацией с этанолом, на механизмы инициации ангиогенеза на уровне микроциркуляторного русла в паренхиме лёгких [Романова О.Л. и др., 2025; Zemtseva Z. et al., 2025]

В контрольной группе экспрессия VEGF-A отсутствовала (Рисунок 51).

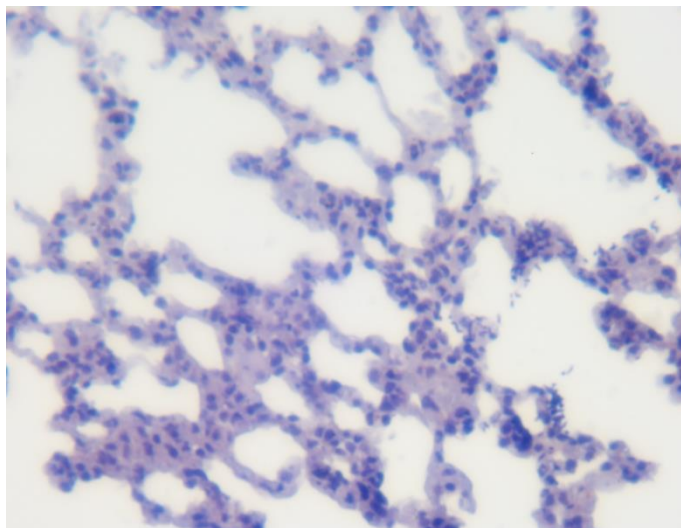


Рисунок 51 – Лёгкое крысы группы контроля. Отсутствие экспрессии VEGF-A. Иммуногистохимическая окраска. Докрашивание гематоксилином Майера. Ув. $\times 400$.

Во всех экспериментальных группах, кроме группы 7 (баклофен и этанол, 24 часа), отмечали умеренную экспрессию VEGF-A («+++») (лейкоциты, эпителий бронхов и часть мелких бронхиол) (Рисунок 52).

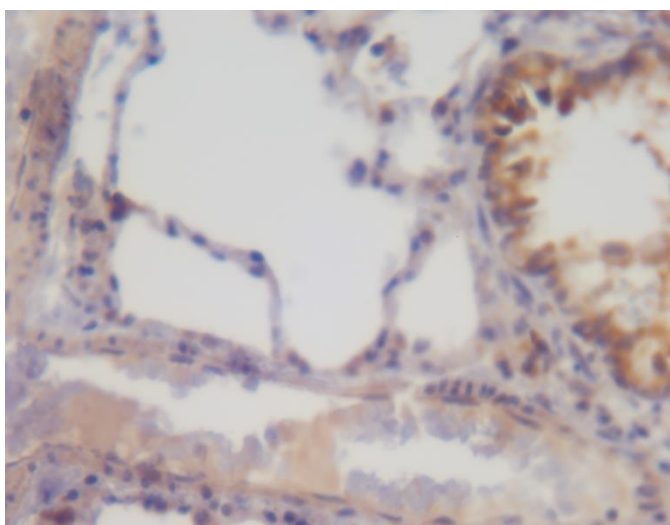


Рисунок 52 – Лёгкое крысы экспериментальной группы 3 (баклофен, 4,5 часа). Умеренная экспрессия VEGF-A в бронхиальном эпителии. Иммуногистохимическая окраска. Докрашивание гематоксилином Майера. Ув. $\times 400$.

В группе 7 отмечалась выраженная экспрессия VEGF-A («+++»).

Данные об интенсивности экспрессии VEGF-A в различные сроки после введения баклофена и его сочетания с этанолом представлены в Таблице 23.

Таблица 23 – Оценка результатов ИГХ-реакции по интенсивности экспрессии VEGF-A

	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (баклофен, 3 ч.)	Группа 3 (баклофен + этанол, 3 ч.)	Группа 4 (баклофен, 4,5 ч.)	Группа 5 (баклофен + этанол, 4,5 ч.)	Группа 6 (баклофен, 24 ч.)	Группа 7 (баклофен + этанол, 24 ч.)
VEGF-A	-	++	++	++	++	++	+++

Во всех экспериментальных группах достоверно возрастала по сравнению с контролем доля структур, в которых наблюдается экспрессия VEGF-A (Таблица 24).

Таблица 24 – Результаты полуколичественного анализа данных о доле структур, экспрессирующих VEGF-A ($M \pm m$)

	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (баклофен, 3 ч.)	Группа 3 (баклофен + этанол, 3 ч.)	Группа 4 (баклофен, 4,5 ч.)	Группа 5 (баклофен + этанол, 4,5 ч.)	Группа 6 (баклофен, 24 ч.)	Группа 7 (баклофен + этанол, 24 ч.)
VEGF-A, об.%	0,73± 0,16	17,01± 0,52*	23,65± 0,81*^	13,59± 0,48*^	22,76± 0,37*#	14,57± 0,37*^/	33,68± 0,76*#

Примечание: * $p \leq 0,01$ – по отношению к группе 1 (контролю); ^ $p \leq 0,01$ по отношению к группе 2 (баклофен, 3 ч.); # $p \leq 0,01$ по отношению к группе 3 (баклофен+этанол, 3 ч.); / $p \leq 0,01$ по отношению к группе 4 (баклофен, 4,5 ч.); & $p \leq 0,01$ по отношению к группе 5 (баклофен+этанол, 4,5 ч.); % $p \leq 0,01$ по отношению к группе 6 (баклофен, 24 ч.).

Во всех экспериментальных группах экспрессия VEGF-A значимо отличалась от контроля. Доля структур, экспрессирующих данный фактор, увеличивалась как через 3 часа после введения баклофена как монопрепарата, так и его сочетания с этанолом, затем отмечалось снижение данного показателя, а затем снова рост. При этом на всех сроках экспрессия VEGF-A была значимо больше в лёгких животных, которым вводили сочетание баклофена и этанола по сравнению с животными, подвергавшимися воздействию баклофена изолированно.

Полученные данные представлены в графическом виде на рисунке 53.

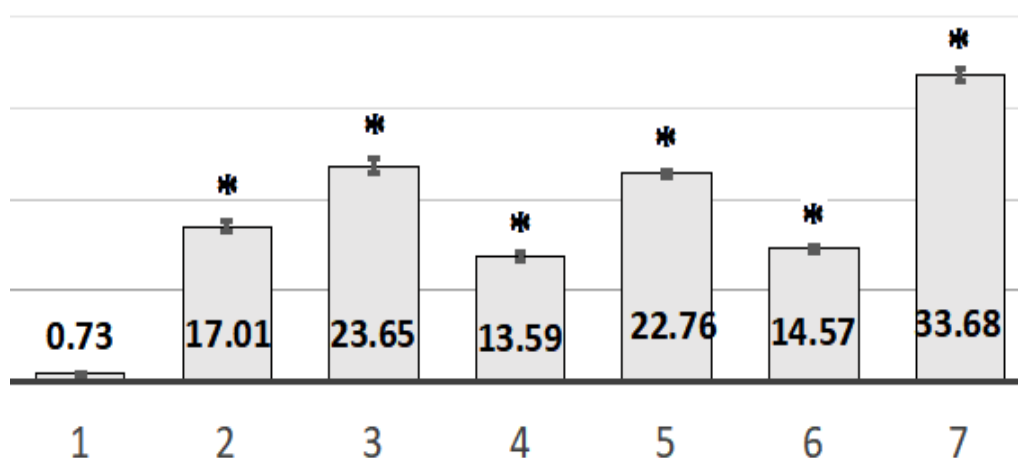


Рисунок 53 – Доля структур, экспрессирующих VEGF-A (об. %) у крыс после введения баклофена и его комбинации с этанолом (группа 1 – контроль; группа 2 – баклофен, 3 ч.; группа 3 – баклофен+этанол, 3 ч.; группа 4 – баклофен, 4,5 ч.; группа 5 – баклофен+этанол, 4,5 ч.; группа 6 – баклофен, 24 ч.; группа 7 – баклофен+этанол, 24 ч.

Рост экспрессии VEGF-A в лёгких, наблюдаемый во всех экспериментальных группах, свидетельствует об усилении ангиогенеза на уровне микроциркуляторного русла, что способствует репарации ткани, доставке кислорода и питательных веществ к повреждённым клеткам, поэтому усиление его синтеза можно рассматривать как саногенетический механизм.

В то же время этот белок увеличивает проницаемость лёгочных сосудов, что может приводить к экссудации паренхимы лёгких и усугублению нарушения газообмена. VEGF-A может способствовать

возникновению фиброза, стимулируя пролиферацию фибробластов и отложение коллагена, что также будет негативно влиять на процесс газообмена [Apte R.S. et al., 2019].

5.4. Результаты оценки активности репарации и пролиферации эпителия альвеол при отравлении баклофеном и его комбинацией с этанолом [Романова О.Л. и др., 2025; Zemtseva Z. et al., 2025]

В контрольной группе экспрессия SP-D практически отсутствовала (Рисунок 54).

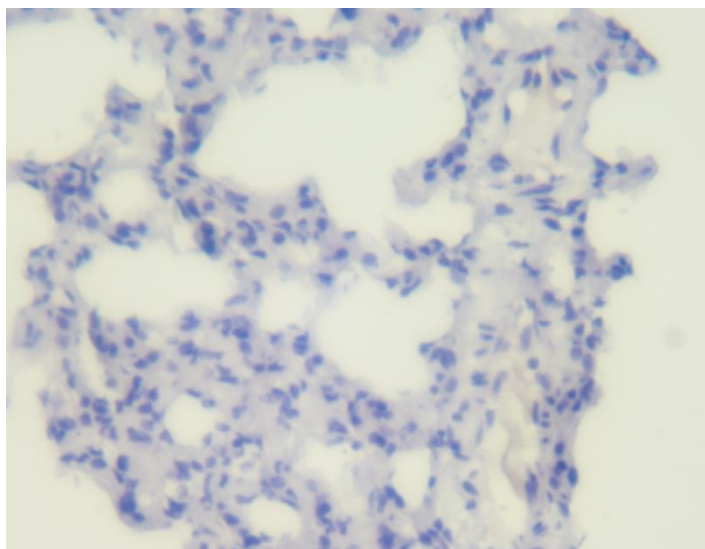


Рисунок 54 – Лёгкое крысы группы 1 (контроль). Отсутствие экспрессии SP-D. Иммуногистохимическая окраска. Докрашивание гематоксилином Майера. Ув. ×400.

Во всех экспериментальных группах отмечали умеренную (++) экспрессию SP-D (альвеолярный эпителий, бронхиальный эпителий) (Рисунки 55-56).

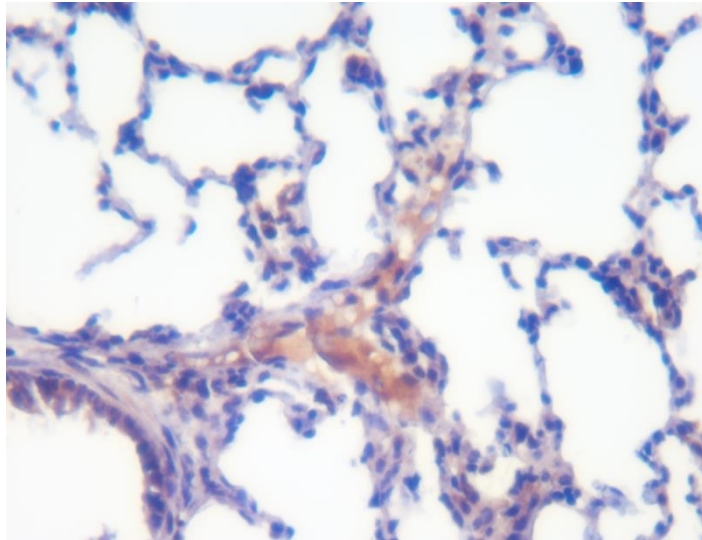


Рисунок 55 – Лёгкое крысы экспериментальной группы 3 (баклофен и этанол, 3 часа). Умеренная экспрессия SP-D. Иммуногистохимическая окраска. Докрашивание гематоксилином Майера. Ув. $\times 400$.

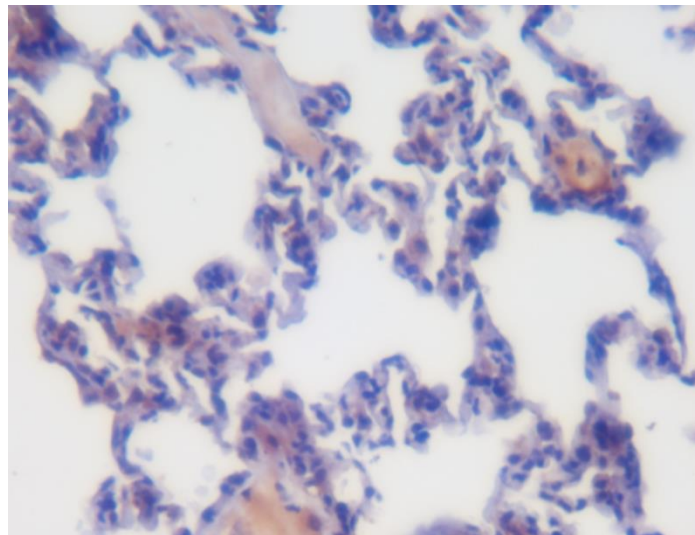


Рисунок 56 – Лёгкое крысы экспериментальной группы 6 (баклофен и этанол, 24 часа). Умеренная экспрессия SP-D. Иммуногистохимическая окраска. Докрашивание гематоксилином Майера. Ув. $\times 400$.

Данные об интенсивности экспрессии SP-D в различные сроки после введения баклофена и его сочетания с этанолом представлены в Таблице 25.

Таблица 25 – Оценка результатов ИГХ-реакции по интенсивности экспрессии SP-D

	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (баклофен, 3 ч.)	Группа 3 (баклофен + этанол, 3 ч.)	Группа 4 (баклофен, 4,5 ч.)	Группа 5 (баклофен + этанол, 4,5 ч.)	Группа 6 (баклофен, 24 ч.)	Группа 7 (баклофен + этанол, 24 ч.)
SP-D	-	++	++	++	++	++	++

Возрастала по сравнению с контролем доля структур, экспрессирующих SP-D (Таблица 26).

Таблица 26 – Результаты полуколичественного анализа данных о доле структур, экспрессирующих SP-D ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (баклофен, 3 ч.)	Группа 3 (баклофен + этанол, 3 ч.)	Группа 4 (баклофен, 4,5 ч.)	Группа 5 (баклофен + этанол, 4,5 ч.)	Группа 6 (баклофен, 24 ч.)	Группа 7 (баклофен + этанол, 24 ч.)
SP-D, об. %	0,69±0,17	21,28±0,63*	20,32±0,44*	20,89±0,59*	18,83±0,58*#	18,72±0,44*^	20,05±0,65*%&

Примечание: * - $p \leq 0,01$ – по отношению к группе 1 (контролю); ^ - $p \leq 0,01$ по отношению к группе 2 (баклофен, 3 ч.); # $p \leq 0,01$ по отношению к группе 3 (баклофен+этанол, 3 ч.); / $p \leq 0,01$ по отношению к группе 4 (баклофен, 4,5 ч.); & $p \leq 0,01$ по отношению к группе 5 (баклофен+этанол, 4,5 ч.); % $p \leq 0,01$ по отношению к группе 6 (баклофен, 24 ч.).

Полученные данные представлены в графическом виде на Рисунке 57.

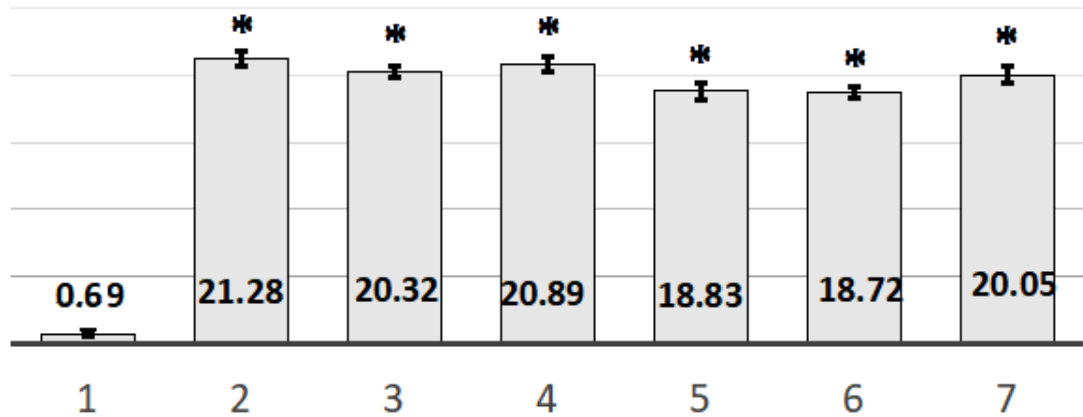


Рисунок 57 – Доля структур, экспрессирующих SP-D (об. %) у крыс после введения баклофена и его комбинации с этанолом (группа 1 – контроль; группа 2 – баклофен, 3 ч.; группа 3 – баклофен+этанол, 3 ч.; группа 4 – баклофен, 4,5 ч.; группа 5 – баклофен+этанол, 4,5 ч.; группа 6 – баклофен, 24 ч.; группа 7 – баклофен+этанол, 24 ч.

Усиление синтеза SP-D свидетельствует об активизации репарации и пролиферации альвеолоцитов.

В ходе проведённого иммуногистохимического исследования наблюдался рост экспрессии как проапоптотического Вах, так и антиапоптотического Bcl-2. При этом в ряде групп соотношение Вах/Bcl-2 было выше по сравнению с контролем, что говорит об активизации апоптотических процессов.

Отмечалось усиление экспрессии MUC1, что свидетельствует об усилении мукоциллиарного клиренса, появлении воспалительного ответа и возможном начале фибробластических процессов.

Возрастал синтез VEGF-A, что говорит об активации ангиогенеза на уровне микроциркуляторного русла.

Кроме того, отмечали усиление экспрессии сурфактантного белка SP-D, что демонстрирует усиление репарации и пролиферации альвеолоцитов.

Глава 6. О ВОЗМОЖНЫХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЛЁГКИХ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ БАКЛОФЕНОМ И ЕГО СОЧЕТАНИЕМ С ЭТАНОЛОМ (обсуждение полученных результатов).

6.1. О возможных механизмах развития функциональных изменений при отравлении баклофеном и его комбинацией с этанолом

Механизмы патологических процессов, обусловленных применением баклофена и его сочетанием с этанолом, отличаются сложностью и многоуровневым характером.

В ходе экспериментов, проведённых нами, у животных после введения баклофена как изолированно, так и совместно с этиловым спиртом, было отмечено значимое уменьшение сатурации крови кислородом по сравнению с контролем. Данный показатель был меньше в группах, которым вводили сочетание баклофена и этанола по сравнению с группами, получавшими баклофен в виде монопрепарата через 3 и 4,5 часа после начала эксперимента. Затем разница нивелировалась.

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что воздействие баклофена на организм сопровождается выраженным дозозависимым торможением дыхательного центра продолговатого мозга, что приводит к снижению альвеолярной вентиляции лёгких и формированию гипоксического состояния [Iqbal M. et al., 2026]. Данное вещество действует как селективный агонист ГАМК_B-рецепторов. При его введении в высокой дозе наблюдается снижение тонуса скелетной мускулатуры, включая межрёберные мышцы. Их чрезмерная релаксация затрудняет нормальный дыхательный процесс и способствует усугублению гипоксии [Moffat A.C. et al., 2020; Baclofen Monograph for Professionals, 2019; Bensmail D. et al., 2006; Bensmail D. et al., 2012]. Кроме того, высокие дозы баклофена могут активировать ГАМК_A-рецепторы, что приводит к сокращению гладкомышечных клеток бронхов вплоть до развития выраженного бронхоспазма и нарушения проходимости дыхательных путей [Симонова А.Ю. и др., 2022]. Следствием описанных процессов становится нарушение

вентиляционной функции лёгких с сопутствующей гипоксией [Laffey J.G. et al., 2002].

Литературные источники свидетельствуют о том, что гипоксия приводит к развитию компенсаторной гипервентиляции лёгких. Последняя проявляется увеличением глубины и частоты дыхательных движений наряду с усилением лёгочного кровотока. В результате минутный объём вентиляции и перфузии может возрасти в 10–15 раз относительно аналогичных показателей в покое. Известно, что ключевая роль в формировании гипервентиляционного ответа на гипоксическое состояние принадлежит периферическим хеморецепторам, а именно каротидным тельцам, расположенным у бифуркации сонных артерий и аортальным тельцам в дуге аорты [Iturriaga R. et al., 2016]. Эти структуры реагируют на снижение парциального давления кислорода (P_{aO_2}), повышение парциального давления углекислого газа (P_{aCO_2}) или уменьшение pH крови [Kumar P. et al., 2012]. В основном они чувствительны к изменениям pH цереброспинальной жидкости, что, в свою очередь, отражает изменения P_{aCO_2} в крови. Гипоксия может приводить к незначительному увеличению P_{aCO_2} вследствие неэффективного газообмена, что стимулирует центральные хеморецепторы, расположенные в вентролатеральной части продолговатого мозга, и вносит дополнительный вклад в увеличение частоты дыхания. Однако в условиях острой гипоксии, роль центральных хеморецепторов уменьшается по сравнению с периферическими [Nattie E.E. et al., 2012]. Получив афферентные сигналы от первых и вторых, дыхательный центр в продолговатом мозге передаёт активирующий сигнал на нейроны, контролирующие активность дыхательных мышц (диафрагма и межрёберные мышцы). Увеличение частоты и глубины дыхания достигается за счёт усиления их активности [Richter D.W. et al., 2014]. Активация центральных и периферических хеморецепторов в ответ на изменения газового состава крови, а именно гипоксемию, гиперкапнию и ацидоз,

является ключевым механизмом развития тахипноэ при острой гипоксии [Hall J.E. et al., 2020].

В проведённом нами эксперименте ЧДД во всех группах животных, подвергавшихся воздействию баклофена и его комбинации с этанолом была, напротив, значимо ниже по сравнению с контролем, что, вероятно, объясняется прямым угнетающим действием баклофена на дыхательный центр [Iqbal M. et al., 2026]. При этом через 3 и 4,5 часа после начала эксперимента ЧДД была меньше после введения сочетания баклофена и этанола по сравнению с изолированным введением баклофена, а через 1 сутки после начала эксперимента, напротив – больше [Романова О.Л. и др., 2021].

При дефиците кислорода наблюдается перераспределение крови, вызванное активацией симпатической нервной системы и усилением высвобождения катехоламинов [Franchini K. et al., 2004]. Одновременно, за счёт стимуляции β - адренорецепторов, происходит централизация кровотока, обеспечивающая приоритетное кровоснабжение головного мозга, сердца и активно функционирующих дыхательных мышц [Hall J.E. et al., 2020]. Этим объясняется рост артериального давления, который мы наблюдали во всех группах животных, которым вводили баклофен и его комбинацию с этиловым спиртом. По результатам проведённого нами эксперимента, систолическое артериальное давление было выше во всех группах после введения баклофена и его сочетания с этанолом по сравнению с контролем. При этом значимой разницы между экспериментальными группами не отмечалось. К моменту окончания эксперимента (24 часа) у животных, которым вводили баклофен как монопрепарат, диастолическое артериальное давление было выше, чем у животных, подвергшихся воздействию комбинацию баклофена и этанола. Пульсовое артериальное давление во всех экспериментальных группах также было значимо больше по сравнению с группой контроля, что может свидетельствовать об увеличении

силы сердечных сокращений под действием катехоламинов [Романова О.Л. и др., 2022].

Одним из наиболее заметных и важных изменений деятельности сердечно-сосудистой системы в ответ на развивающуюся гипоксию, в том числе в результате токсического воздействия баклофена и его комбинации с этанолом, является увеличение ЧСС.

В ходе проведённого нами эксперимента ЧСС у всех экспериментальных животных была больше по сравнению с контролем, увеличивалась к 4,5-му часу по сравнению с 3-м, достигая максимума, а затем несколько снижаясь к 24-му часу. При этом на всех сроках этот показатель после введения сочетания баклофена с этиловым спиртом был выше, чем после введения баклофена как монопрепарата [Романова О.Л. и др., 2022]. Данный физиологический ответ направлен на поддержание адекватной доставки кислорода к тканям в условиях его дефицита [Приходько В.А. и др., 2021].

Увеличение ЧСС происходит по следующему механизму: периферические хеморецепторы, расположенные в каротидном и аортальном тельцах, реагируют на снижение парциального давления кислорода (P_{aO_2}) в артериальной крови. При гипоксии (в том числе развивающейся в результате введения баклофена и его сочетания с этиловым спиртом), эти хеморецепторы активируются, генерируют и направляют афферентные нервные импульсы в дыхательный и сосудодвигательный центры в стволе головного мозга [Lahiri S. et al., 1978]. Центральные хеморецепторы, расположенные в продолговатом мозге, также, возможно, играют роль в росте ЧСС, реагируя на изменения рН и P_{aCO_2} в цереброспинальной жидкости, которые могут возникать при гипоксии [Nattie E.E. et al., 2012]. Активация хеморецепторов приводит к повышению симпатической нервной активности и снижению парасимпатической (вагусной). Усиление первой приводит к высвобождению норадреналина в синаптической щели кардиомиоцитов, который связывается с β -1 адренорецепторами проводящей

системы сердца. Вследствие этого увеличивается частота генерации импульсов в синоатриальном узле и возрастает ЧСС [Franchini K. et al., 2004]. Параллельно с этим снижается вагусная активность, что может способствовать уменьшению высвобождения ацетилхолина и также росту ЧСС. Согласно литературным источникам, гипоксия может стимулировать и выделение вазопрессина, который, помимо своего вазоконстрикторного действия, также, вероятно, вносит дополнительный вклад в увеличение данного показателя [Pelletier J.S. et al., 2014]. Кроме того, в самом сердце гипоксия приводит к высвобождению биологически активных веществ местного действия, таких как аденозин, которые также влияют на ЧСС. Аденозин, как правило, оказывает кардиодепрессивное действие, в том числе замедляя ЧСС. Однако показано, что в условиях гипоксии его высвобождение оказывает противоположный эффект [Headrick J.P. et al., 2011].

Гипоксическое воздействие существенно влияет на гематологические параметры, вызывая как количественные, так и качественные изменения в системе крови уже в ранние сроки после начала эксперимента. Количественные изменения проявляются в развитии полицитемии. В нашем исследовании во всех экспериментальных группах отмечалась тенденция к повышению количества эритроцитов, однако, значимым рост был отмечен лишь через 3 и 24 часа после изолированного введения баклофена. Данный эффект, вероятно, обусловлен повышенной мобилизацией эритроцитов из костного мозга [Hall J.E. et al., 2021]. Ключевым фактором, опосредующим данные изменения, является повышение концентрации катехоламинов, тиреоидных гормонов и кортикостероидов в кровотоке [Hochachka P.W. et al., 2001].

Ректальная температура у животных всех экспериментальных групп, за исключением группы 3 (баклофен+этанол, 3 часа), была значимо-ниже, чем у животных группы контроля [Романова О.Л. и др., 2022].

Развитие гипотермии при гипоксии обусловлено сложным взаимодействием нейроэндокринных и метаболических процессов. Гипоксия влияет на нейроны центра терморегуляции гипоталамуса. В условиях недостатка кислорода активность нейронов, отвечающих за теплопродукцию, снижается, а нейроны, способствующие теплоотдаче, напротив, активируются [Morrison S.F., et al. 2019]. Это приводит к уменьшению выработки тепла и увеличению его потери.

Гипоксия оказывает угнетающее действие на процесс окислительного фосфорилирования в митохондриях, что приводит к снижению продукции АТФ [Nochacka P.W. et al., 2001]. В результате происходит снижение интенсивности метаболических процессов, требующих энергии, включая термогенез.

Известно также, что гипоксия влияет на секрецию гормонов, регулирующих температуру тела. Например, показано угнетающее действие гипоксии на выработку тиреоидных гормонов, стимулирующих метаболизм и увеличивающих теплопродукцию [Bianco A.C. et al., 2002]. Одновременно повышается уровень аденозина, который оказывает сосудорасширяющий эффект и способствует теплоотдаче [Dunwiddie T.V. et al., 2001].

В условиях гипоксии происходит расширение периферических сосудов, что также увеличивает интенсивность теплоотдачи через кожу [De Backer D. et al., 2011].

6.2. О возможных механизмах развития гистологических изменений при интоксикации баклофеном и его сочетанием с этиловым спиртом

Помимо изменений ключевых показателей, характеризующих состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем при изолированном отравлении баклофеном и его комбинацией с этанолом, мы наблюдали ряд гистологических признаков, отражающих токсическое воздействие этих препаратов на лёгочную паренхиму.

В ходе проведённого нами исследования в лёгких животных отмечали появления ателектазов и дистелектазов, чередующихся с участками

эмфиземы, расширение альвеол, увеличение толщины МАП за счёт отёка и инфильтрации их сегментоядерными лейкоцитами, полнокровие венул, артериол, капилляров. появление кровоизлияний в МАП, развитие сладжа.

В основе наблюдаемых патологических явлений лежит, вероятно, гипоксия, возникающая в результате непосредственного угнетающего действия баклофена на дыхательный центр и чрезмерного расслабления дыхательной мускулатуры в результате активации ГАМК_B-рецепторов [Chapman R.W. et al., 1993], а также спазма гладкой мускулатуры дыхательных путей в результате неселективной стимуляции ГАМК_A-рецепторов баклофеном в высоких дозах [Машковский М.Д., 2025].

При проведении морфометрического исследования нами было обнаружено, что диаметр альвеол и ширина альвеолярных ходов у животных, которым вводили баклофен и его сочетание с этанолом, были значимо больше по сравнению с контролем [Романова О.Л. и др., 2023], при этом в группах, подвергавшихся воздействию баклофена как монопрепарата, диаметр альвеол возрастал, а ширина альвеолярных ходов, напротив, уменьшалась по сравнению с группами баклофена и этанола. Рост диаметра альвеол и увеличение ширины альвеолярных ходов являются одним из ключевых адаптивных механизмов, возникающих в ответ на снижение парциального давления кислорода (P_{aO_2}) в крови. Вышеописанные изменения могут быть обусловлены механическим воздействием на альвеолярные стенки. Согласно данным литературы, при гипоксии наблюдается учащение и углубление дыхания, что приводит к увеличению транспульмонарного давления и растяжению альвеол. Расширение альвеол и альвеолярных ходов при гипоксии является адаптивным механизмом, направленным на поддержание газообмена в условиях дефицита кислорода.

У всех животных экспериментальных групп развивалась эмфизема. В проведённом нами исследовании данное изменение регистрировалось уже через 3 часа после введения препаратов.

Появление эмфиземы, как правило, является следствием длительной и выраженной гипоксии и неадаптивного ремоделирования лёгочной ткани [Thannickal V.J. et al., 2006]. В проведённом нами исследовании эмфизема развилась через относительно короткий промежуток времени (3 часа после начала эксперимента), что, возможно, обусловлено непосредственным токсическим воздействием баклофена на лёгочную паренхиму.

Ещё одним важным изменением в лёгких, регистрируемым после введения баклофена и этанола, являются нарушения кровообращения на всех уровнях микроциркуляторного русла, которые развиваются уже через 3 часа после начала эксперимента. Во всех группах животных после введения баклофена и его комбинации с этиловым спиртом были отмечены кровоизлияния в МАП. В более поздние сроки отмечали альвеолярные кровоизлияния. В группах животных, которым вводили баклофен как монопрепарат, кровоизлияния в альвеолы фиксировались спустя 24 часа после начала воздействия; у получавших одновременно баклофен и этанол эти изменения обнаруживались уже через 4,5 часа от начала эксперимента [Романова О.Л. и др., 2024]. Регистрировали увеличение площади, занятой отёком.

Известно, что в условиях пониженного содержания кислорода инициируется синтез ряда медиаторов, обладающих повреждающим действием на эндотелий сосудов. Введение баклофена может приводить к высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) [Dinarello C.A. et al., 2000]. Дополнительное усиление синтеза указанных цитокинов происходит, возможно, в результате появления микроповреждений из-за перерастяжения альвеол [Keogh B.A. et al., 1982]. Интерлейкины (ИЛ-1–18), интерфероны (ИФ- α , - β , - γ), факторы некроза опухоли и другие медиаторы воспаления способствуют повреждению эндотелия лёгочных капилляров, что приводит к повышению проницаемости сосудов. Рост площади, занятой отёком при проведении морфометрического

исследования с использованием сетки Г.Г. Автандилова, выявленный нами у животных после введения баклофена и его комбинации с этанолом, возможно, вызваны воздействием вышеупомянутых веществ.

Известно, что, запуск синтеза цитокинов, таких как ИЛ -1, -2, -6 -8 и -10 [Cook J.A. et al., 1993], ФНО- α [Yang G. et al., 2010] и фактора активации тромбоцитов – имеет определяющее значение для развития нарушений лёгочной функции на ранних этапах патологического процесса. Повышение концентрации ИЛ-8 в бронхоальвеолярном секрете коррелирует со степенью гипоксемии [Hirani N. et al., 2001].

При гипоксии происходит активация комплемента по альтернативному пути, что может приводить к образованию анафилатоксинов, таких как С3а и С5а. Эти факторы вызывают дегрануляцию тучных клеток и нейтрофилов, высвобождающих гистамин, лейкотриены и другие медиаторы воспаления, которые увеличивают проницаемость сосудов и усиливают лёгочную гипертензию [Guo R.F. et al., 2005].

Заметную роль в развитии патологических изменений в лёгочной паренхиме после введения баклофена или его сочетания с этиловым алкоголем может играть гистамин. Повышение его уровня в крови способствует развитию посткапиллярной вазоконстрикции. Такая реакция вызывает увеличение гидростатического давления внутри капилляров лёгких и способствует трансудации жидкости в интерстициальное пространство [Cope D.K. et al., 1992].

Цитокиновый шторм, индуцированный внешними факторами, в том числе введением токсикантов, оказывает повреждающее действие на эндотелиальные клетки капилляров лёгких, усиливает агрегацию тромбоцитов. Данный процесс приводит к массивному выбросу тромбопластина в систему кровообращения и может инициировать развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС-синдрома) [Мороз В.В. и др., 2010].

В ходе проведённого нами эксперимента отмечали значимый рост диаметра артериол через 3 часа после введения баклофена и его комбинации с этанолом, а затем – достоверное снижение несколько меньше исходных значений. Гипоксия приводит к сужению лёгочных артериол, опосредованному, вероятно, высвобождением эндотелина-1 и угнетением синтеза вазодилататоров, таких как оксид азота (NO) [Malaeb D. et al., 2013; Casoub P. et al., 1993]. Такая вазоконстрикция дополнительно приводит к повышению давления в лёгочной артерии, что, в свою очередь, увеличивает гидростатическое давление в лёгочных капиллярах.

Повышенная проницаемость капиллярной сети лёгких, наряду с констрикцией артериол, влечёт за собой нарушение нереспираторной функции лёгких. Интерлейкины (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-8) стимулируют метаболизм арахидоновой кислоты [Yang G et al., 2010]. Фактор активации тромбоцитов, в свою очередь, способствует дальнейшему формированию лёгочной гипертензии [Levine S.J. et al., 1995].

Повреждение эндотелия лёгочных капилляров и активация системы свёртывания крови могут приводить к образованию микротромбов в лёгочных капиллярах [Esmon C.T. et al., 2005], что усугубляет нарушение микроциркуляции и ухудшает газообмен в лёгких.

По имеющимся данным, гипоксия может приводить к нарушению функции тромбоцитов и тромбоцитопении, а также к снижению уровня факторов свёртывания крови, что может затруднять формирование тромбов в местах повреждения сосудистой стенки [Esmon C.T., 2005; Hall J.E. et al., 2020].

В совокупности такие патологические изменения, как повышение гидростатического давления в капиллярах лёгких при гипоксической лёгочной гипертензии, усиление проницаемости сосудистого эндотелия под влиянием окислительного стресса и активации комплемента, а также нарушения в системе гемостаза создают предпосылки для выхода эритроцитов за пределы сосудов в МАП, что наблюдалось у всех животных

в нашем эксперименте. В более поздние сроки формируются альвеолярные кровоизлияния, усугубляющие дефицит кислорода и способствующие развитию тяжёлых осложнений, включая острый респираторный дистресс-синдром.

Гипоксическое состояние вследствие применения баклофена отдельно или в комбинации с этанолом вызывает интенсивное образование активных форм кислорода в клетках альвеолярного эпителия и эндотелиальных элементах лёгочной ткани. Образующиеся активные формы кислорода повреждают структурные компоненты клеточных мембран – липиды, белковые молекулы и ДНК, - что приводит к снижению защитных свойств эндотелиального барьера [Chandel N.S. et al., 2010 ; Chandel N.S. et al., 2000]. Кроме того, гипоксия нарушает целостность межклеточных контактов: ослабляет эффективность адгезивных соединений (например, кадгеринов) и плотных контактов (таких как окклюдины или клаудины), что также способствует повышению сосудистой проницаемости [Armstrong S.M. et al., 2012; Lipscomb D.J. et al., 1980].

Вязкость крови, деформируемость эритроцитов и их способность к агрегации являются ключевыми факторами, определяющими текучесть крови в микроциркуляторном русле. Повышение вязкости, снижение деформируемости и усиление агрегации способствуют образованию сгустка, который начинал формироваться через 4,5 часа после изолированного введения баклофена и 3 часа после его введения в комбинации с баклофеном.

Этот процесс можно объяснить за счёт реализации целого ряда механизмов.

Поверхность эритроцитов несёт отрицательный заряд, что обеспечивает их взаимное отталкивание. Изменение рН крови (в частности, ацидоз, вызванный гипоксией) может нейтрализовать этот заряд, что приводит к агрегации эритроцитов [Cluitmans M.J. et al., 2014].

Повреждение эндотелия сосудов, вызванное воспалением, гипоксией, окислительным стрессом (что также наблюдалось в нашем исследовании)

или другими факторами, приводит к активации тромбоцитов и высвобождению факторов свёртывания крови. Это способствует образованию микротромбов и агрегации эритроцитов [Lee J.W. et al., 2001].

Дисбаланс между вазоконстрикторами (например, эндотелином-1) и вазодилататорами (например, оксидом азота) может приводить к спазму сосудов и ухудшению микроциркуляции, что дополнительно способствует образованию сладжа [Takahashi T. et al., 2006,].

Воспалительные цитокины (например, ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6), выделение которых вероятно, имело место у животных экспериментальных групп, усиливают адгезию лейкоцитов к эндотелию и агрегацию эритроцитов [Neumann F.J. et al., 1995].

Снижение температуры тела, которое отмечалось у всех животных, получавших баклофен и его комбинацию с этанолом, дополнительно увеличивает вязкость крови и способствует агрегации эритроцитов [Kimura A. et al., 2002].

Сладжированные эритроциты не могут эффективно проходить через капилляры, что сопровождается снижением доставки кислорода и питательных веществ к тканям.

Длительное нарушение микроциркуляции приводит к гипоксии и ишемическому повреждению тканей, что может привести к развитию органной дисфункции и даже полиорганной недостаточности [Lipton S.A. et al., 1999].

Сладжированные эритроциты активируют эндотелий и стимулируют высвобождение воспалительных медиаторов, что ещё больше усугубляет повреждение тканей.

При введении баклофена и его комбинации с этанолом может возникнуть нейрогенный отёк лёгких, характеризующийся резким повышением проницаемости их сосудов. Этот процесс также может быть связан с дисрегуляцией симпатической нервной системы и высвобождением медиаторов воспаления, таких как гистамин и брадикинин, которые

увеличивают проницаемость эндотелия лёгочных капилляров. Увеличение проницаемости сосудов приводит к выходу жидкости в МАП, интерстициальное пространство и альвеолы, нарушая газообмен [Мороз В.В. и др., 2010]. Кроме того, гипоксия способствует активации калликреин-кининовой системы с последующим синтезом брадикинина, увеличивающего проницаемость сосудистой стенки и способного привести к отёку лёгких [Голубев А.М. и др., 2007].

К 24-му часу от начала эксперимента у животных, получавших баклофен и комбинацию баклофена с этанолом, выявляли случаи заполнения отдельных альвеол транссудатом, окрашивающимся эозином, что свидетельствует о начале отёка лёгких [Kumar V. et al., 2015].

Интоксикация баклофеном может вызывать воспалительную реакцию в ткани лёгких. Эти процессы обусловлены не только прямым цитотоксическим действием препарата на клетки дыхательных путей, но также могут быть связаны и с опосредованными факторами, например, с аспирацией желудочного содержимого вследствие угнетения сознания у пострадавших [Marik P.E. et al., 2001]. Морфологически воспаление проявляется в виде инфильтрации МАП сегментоядерными нейтрофилами, лимфоцитами либо макрофагами [Keogh V.A. et al., 19982, Bartlett J.G. et al., 2000], что было также установлено в ходе нашего эксперимента.

Во всех исследуемых группах животных было отмечено выраженное увеличение толщины МАП, связанное с развитием отёчного синдрома и инфильтрацией сегментоядерными лейкоцитами, что подтверждается результатами морфометрического исследования. Значимый рост толщины МАП регистрировался в третьей (баклофен + этанол, 3 часа), четвёртой (баклофен, 4,5 часа), пятой (баклофен и этанол, 4,5 часа), шестой (баклофен, 24 часа) и седьмой (баклофен и этанол, 24 часа) группах по сравнению с контролем. Введение баклофена в качестве монопрепарата от 3-го к 4,5-му часу сопровождалось увеличением толщины МАП, что свидетельствует о прогрессировании патологических изменений. При введении сочетания

баклофена с этанолом наблюдалось более выраженное повреждение лёгочной ткани: уже через 3 часа после комбинированного введения толщина МАП существенно превышала аналогичный показатель при введении баклофена как монопрепарата. Через сутки после одновременного введения обоих препаратов данный параметр также был достоверно больше по сравнению с изолированным введением баклофена; данный эффект, возможно, обусловлен дополнительным повреждающим воздействием этанола.

Все перечисленные выше патологические изменения приводят к нарушению кровотока в лёгких и расстройству вентиляционно-перфузионных отношений. Формируются зоны лёгких с сохранённой вентиляцией при отсутствии адекватной перфузии. Существенное ухудшение функции сурфактанта способствует появлению ателектазов и дистелектазов [Khadzhieva M.V. et al., 2019; Гасанов С.Ш. и др., 2019]. Дистелектазы развиваются под влиянием лейкотриенов, вызывающих бронхоспастические реакции и отёк стенок дыхательных путей. В проведённом нами эксперименте дистелектазы обнаруживались во всех экспериментальных группах животных после введения баклофена или его комбинации с этанолом.

В норме в лёгких присутствует определённое количество лейкоцитов, выполняющих защитные функции. Однако при отравлении баклофеном происходит активация воспалительных процессов.

Основным полисахаридом, запасаемым в лейкоцитах, является гликоген. Это важный источник энергии для поддержания их функций, особенно в условиях повышенной метаболической нагрузки. Активированные лейкоциты демонстрируют усиление гликогеногенеза – синтеза гликогена из глюкозы. Этот процесс регулируется гликогенфосфорилазой, активность которой модулируется посредством сигнальных путей, инициированных активацией рецепторов на поверхности лейкоцитов [Newsholm E.A. et al., 1983].

Накопление гликогена в активированных лейкоцитах обеспечивает несколько важных процессов. Во-первых, это быстрый и доступный источник глюкозы для поддержания гликолиза, основного метаболического пути, обеспечивающего лейкоциты энергией в виде АТФ. Во-вторых, гликоген может служить своеобразным буфером для поддержания стабильного уровня глюкозы внутри клетки, защищая лейкоциты от резких колебаний концентрации глюкозы в окружающей среде. В-третьих, накопление гликогена может способствовать регуляции окислительного стресса, поскольку продукты гликолиза могут быть использованы для производства NADPH, необходимого для работы системы глутатиона, основного антиоксидантного механизма в клетках [Lushchak V.I. et al., 2011].

Лейкоциты также способны синтезировать и накапливать другие полисахариды, в частности, гликозаминогликаны (ГАГ). ГАГ представляют собой высокомолекулярные, неразветвленные полисахаридные цепи, состоящие из повторяющихся дисахаридных единиц. Они играют важную роль в регуляции межклеточного взаимодействия, миграции клеток и развитии воспалительного процесса [Frant C. et al., 2010]. Синтез и модификация ГАГ происходят в аппарате Гольджи, а их накопление - в специальных внутриклеточных гранулах.

Активация лейкоцитов приводит к изменению профиля синтезируемых ГАГ. Например, в нейтрофилах, активированных провоспалительными стимулами, наблюдается увеличение синтеза гепарансульфата, который способен связывать и нейтрализовать гепарин-связывающие белки, такие как цитокины и хемокины, тем самым модулируя воспалительный ответ [Rabenstein D.L. et al., 2002]. В макрофагах, активированных бактериальными липополисахаридами (ЛПС), наблюдается увеличение синтеза гиалуроновой кислоты, которая способствует миграции макрофагов к очагу воспаления и участвует в процессе фагоцитоза [Jiang D. et al., 2005].

Регуляция накопления полисахаридов в лейкоцитах представляет собой сложный процесс, который находится под контролем различных сигнальных

путей, в том числе активируемых через Toll-like рецепторы (TLR), рецепторы цитокинов и рецепторы хемокинов. Эти сигнальные пути стимулируют транскрипционные факторы, которые регулируют экспрессию генов, кодирующих ферменты синтеза и деградации полисахаридов [Akira S. et al., 2006].

ШИК-реакция позволяет определять содержание гликогена и других полисахаридов в клетках, что, в частности, позволяет применять данную методику в качестве инструмента для оценки функционального состояния лейкоцитов. Одним из важных аспектов патологических изменений при интоксикации баклофеном и его сочетанием с этиловым спиртом является увеличение доли ШИК-положительных лейкоцитов. Рост содержания гликогена объясняется повышением метаболической активности при любом виде лимфоидной пролиферации [Пирс Э. и др., 1962; Овсянников В.Г. и др., 2012].

В ходе ШИК-реакции было установлено, что этот данный показатель у животных после введения баклофена и его сочетание с этиловым спиртом, возрастал, что может свидетельствовать о росте фагоцитарной активности. При этом как при введении баклофена в качестве монопрепарата, так и его комбинации с этанолом, максимальной степени проявления реакция достигала через 4,5 часа после начала эксперимента. В группах животных, которые подвергались сочетанному воздействию баклофена и этанола, доля ШИК-положительных лейкоцитов была больше, по сравнению с группами, которым вводили баклофен изолированно (разница была значимой через 3 и 4,5 часа после начала эксперимента).

В условиях нарастающей гипоксии после введения баклофена и его сочетания с этиловым спиртом происходит повреждение клеток лёгочной ткани [Romito J.W. et al., 2021]. Альтерированные клетки высвобождают медиаторы воспаления, которые, в свою очередь, привлекают лейкоциты в очаг повреждения. Лейкоциты, активированные в условиях интоксикации, поглощают повреждённые клетки и продукты их распада, что приводит к

накоплению гликогена и других полисахаридов в их цитоплазме и, как следствие, к увеличению интенсивности ШИК-реакции.

6.3. О возможных молекулярных механизмах изменений при интоксикации баклофеном и его комбинации с этанолом

Хотя прямое токсическое действие баклофена и его комбинации с этанолом на альвеолоциты ранее не было подробно изучено, существуют предположения о его возможном влиянии на клеточные мембраны и метаболические процессы в альвеолоцитах. Исследования, проведённые *in vitro*, показали, что высокие концентрации баклофена могут нарушать функцию митохондрий и вызывать апоптоз в различных типах клеток. Альвеолоциты 1-го типа, выстилающие большую часть альвеолярной поверхности, могут повреждаться, что будет проявляться в виде их десквамации, некроза и дальнейшем формировании гиалиновых мембран. Альвеолоциты 2-го типа, отвечающие за синтез сурфактанта, также могут быть повреждены, что может приводить к нарушению продукции сурфактанта и снижению поверхностного натяжения в альвеолах [Ware L.B. et al., 2005].

Для оценки апоптоза и антиапоптотической активности нами была изучена экспрессия Вах и Bcl-2, относящихся к семейству белков Bcl-2.

В контрольной группе крыс отмечалась низкая экспрессия белка Вах в бронхиальном эпителии, альвеолоцитах I типа и нейтрофилах, что отражает минимальный, физиологический, уровень апоптоза. После введения баклофена через 3 и 4,5 часа наблюдалось выраженный рост экспрессии Вах в эпителиальных клетках бронхов и альвеолоцитах первого типа; в нейтрофилах был отмечен средний уровень экспрессии. Эти изменения свидетельствуют об усилении апоптотических процессов в указанных структурах. Через 1 сутки после воздействия баклофена как монопрепарата или его сочетания с этанолом интенсивность экспрессии Вах снижалась до умеренной в бронхиальном эпителии и альвеолоцитах I типа. В нейтрофилах спустя 24 часа после изолированного введения баклофена отмечался слабый

уровень экспрессии, а при комбинированном применении с этанолом – умеренный. При изолированном введении баклофена фиксировали резкое увеличение доли структур с высокой экспрессией Вах к третьему часу эксперимента с последующим снижением этого показателя на более поздних сроках. При одновременном введении баклофена и этанола максимальный прирост доли структур с выраженной экспрессией изучаемого белка наблюдался через 4,5 часа после начала эксперимента.

Семейство белков Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) включает широкий спектр регуляторов апоптоза с различными функциональными характеристиками. Гомологи этого семейства подразделяют на три группы: BH3-only белки с проапоптотической функцией; эффекторные проапоптотические белки (например, Вах и Вак); а также антиапоптотические представители (включая, собственно, Bcl-2, а также BCL-XL и MCL-1) [Cory S. et al., 2002].

Гены Вах и Bcl-2 кодируют белки, схожие по структуре, однако их биологические функции противоположны. Белок, продуцируемый геном Bcl-2, способствует поддержанию жизнеспособности клеток, тогда как белок Вах инициирует апоптоз.

Антиапоптотические члены данного семейства осуществляют свою функцию за счёт подавления активности Вах и Вак. Олигомеризация Вах и Вак в мембране митохондрий приводит к формированию пор, через которые происходит выход цитохрома С вместе с другими факторами апоптоза в цитоплазму клетки [Lomonosova E. et al., 2008]. Высвобождение цитохрома С способствует сборке мультипротеинового комплекса – апоптосомы (Araf-1/цитохром с/прокаспаза-9), что стимулирует запуск цепи активации каспаз – ключевых ферментов реализации апоптоза [Бао, Q. et al., 2007].

Согласно данным литературы, активация Вах представляет собой сложный процесс, который может быть инициирован различными стимулами [Maiuri M.C. et al., 2007; Vander Heiden M.G. et al., 1999; Zoulikha M. et al., 2022].

В настоящее время известно несколько основных механизмов активации Вах. BH3-only белки, такие как BID, BIM и PUMA, являются сенсорами клеточного стресса. При активации происходит их транслокация к митохондриям и напрямую взаимодействуют с Вах, вызывая его конформационные изменения и активацию. BID, например, расщепляется каспазой-8 до усечённой формы (tBID), которая обладает высокой аффинностью к Вах и эффективно индуцирует его олигомеризацию [Green D. R. et al., 1998; Orrenius S. et al., 2003].

После активации Вах перемещается на внешнюю митохондриальную мембрану, где олигомеризуется, формируя крупные мультимерные комплексы. Олигомеризация Вах приводит к формированию пор на внешней мембране митохондрий, что вызывает увеличение её проницаемости и высвобождение проапоптотических факторов из межмембранного пространства митохондрий в цитозоль.

Одним из ключевых проапоптотических факторов, высвобождаемых из митохондрий, является цитохром С. В цитозоле он связывается с Араф-1 (apoptosis protease activating factor 1) и прокаспазой-9, формируя апоптосому. Апоптосома активирует каспазу-9, а та, в свою очередь – эффекторные каспазы, такие как каспаза-3 и каспаза-7, инициируя каскад протеолитических реакций, приводящих к клеточной гибели [Li P. et al., 1997].

В дополнение к цитохрому С из митохондрии выделяют и другие белки, усиливающие апоптоз, такие как Smac/DIABLO (вторичный митохондриальный активатор каспаз/белок с низкой изоэлектрической точкой, взаимодействующий с ингибиторами апоптоза), Omi/HtrA2 (протеин A2, активный при высокой температуре), а также фактор индукции апоптоза (AIF). Smac/DIABLO ингибируют белки семейства IAP, препятствующих активации каспаз. Протеин Omi/HtrA2 обладает протеолитической активностью и способствует запуску каскада каспаз. AIF перемещается в

ядро клетки, вызывая деградацию ДНК и разрушение хроматина [Elmore S. et al, 2007].

Экспрессия Вах регулируется на уровне транскрипции и трансляции. Некоторые транскрипционные факторы, такие как p53, могут индуцировать этот процесс в ответ на повреждение ДНК. Далее Вах подвергается различным посттрансляционным модификациям, таким как фосфорилирование, убиквитинирование и SUMOилирование, которые могут модулировать его активность и стабильность [Hatok J. et al., 2016].

Активность Вах в цитозоле и его транспорт к митохондриям строго регулируется различными механизмами, предотвращающими нежелательный апоптоз и поддерживающими клеточный гомеостаз. Некоторые белки, такие как Ku70, могут удерживать Вах в цитозоле, препятствуя его транслокации к митохондриям.

В лёгких при отравлении баклофеном увеличение экспрессии этого протеина, которое регистрировалось нами, может быть обусловлено несколькими механизмами.

Угнетение дыхания, вызванное введением данного препарата и его сочетанием с этиловым алкоголем, приводит к гипоксии и увеличению образования активных форм кислорода (АФК) в лёгочной ткани. АФК могут активировать различные сигнальные пути, включая MAPK (mitogen-activated protein kinase) и NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), которые регулируют транскрипцию генов, в том числе гена Вах [Roufayel R. et al., 2022; Klaunig J.E. et al., 2010]. Кроме того, гипоксия непосредственно может индуцировать экспрессию Вах через активацию фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа (HIF-1α) [Semenza G.L. et al., 2012; Semenza G.L. et al., 2000].

Согласно данным литературы, баклофен и его метаболиты могут оказывать генотоксическое воздействие на клетки лёгких, вызывая повреждение ДНК и активацию белок p53, известный как «страж генома», который играет ключевую роль в регуляции клеточного цикла и апоптоза.

p53 может непосредственно транскрибировать ген Вах, увеличивая экспрессию белка Вах [Tabas I. et al., 2011; Lusche V. et al., 2011].

Активация ГАМКб-рецепторов может приводить к колебаниям концентрации ионов кальция внутри клетки; повышение уровня кальция в митохондриальном компартменте приводит к открытию пор внешней мембраны и провоцирует выброс проапоптотических молекул, в том числе Вах [Orrenius S. et al., 2003]. Гипоксия и нарушение гомеостаза ионов кальция, вызванные введением баклофена, могут приводить к накоплению белков с нарушенной вторичной и третичной структурой в ЭР, вызывая нарушение его работы. При этом включается сигнальный путь UPR (Unfolded Protein Response), который может индуцировать экспрессию Вах посредством активации транскрипционного фактора CHOP (CCAAT-enhancer-binding protein homologous protein) [Tabas I. et al., 2011; Tsuruta F. et al., 2004; Rajamohan S.B. et al., 2009].

Интоксикация баклофеном вызывает воспалительную реакцию в лёгких, характеризующуюся инфильтрацией иммунокомпетентными клетками и высвобождением провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) и интерлейкин-1 бета (ИЛ-1 β). TNF- α и ИЛ-1 β могут активировать сигнальные пути, ответственные за увеличение экспрессии Вах в клетках лёгких [Chandel N.S. et al., 2010].

Усиление синтеза Вах в лёгких при отравлении баклофеном играет важную роль в патогенезе лёгочного повреждения. Повышенная экспрессия указанного белка способствует активации митохондриального пути апоптоза, что приводит к гибели клеток лёгочной ткани, включая альвеолоциты I и II типа, эндотелиальные клетки и иммунокомпетентные клетки. Потеря этих клеток нарушает структуру и функцию лёгких и может приводить к ухудшению газообмена [Matthay M.A. et al., 2012; Barnes P.J. et al., 2003].

Динамические изменения уровня или формы существования Вах принимают непосредственное участие в ответной реакции клеток лёгких на гипоксическое воздействие. Полученные нами результаты позволяют

предположить ключевую роль повышенной экспрессии этого фактора как триггера апоптотического процесса в зоне поражения тканевых структур.

Таким образом, увеличение экспрессии Вах представляет собой важный механизм, участвующий в патогенезе альтерации лёгочной ткани при отравлении баклофеном. Данные об экспрессии Вах могут быть использованы для разработки новых терапевтических стратегий, направленных на предотвращение или смягчение осложнений при интоксикации баклофеном. Например, использование антиоксидантов, ингибиторов каспаз или модуляторов p53 можно рассматривать в качестве перспективного подхода для уменьшения Вах-зависимого апоптоза в лёгких и улучшения прогноза при отравлении баклофеном [Datta S.R. et al., 1997].

В клетках бронхиального эпителия, альвеолоцитах I типа и нейтрофилах животных контрольной группы экспрессия антиапоптотического белка Bcl-2 была низкой. В группах 2 (баклофен, 3 час), 3 (баклофен+этанол, 3 часа), 4 (баклофен, 4,5 часа), 5 (баклофен+этанол, 4,5 часа) и 6 (баклофен, 24 часа) она была высокой, а в группе 7 (баклофен+этанол, 24 часа) - умеренной.

При изолированном введении баклофена отмечается рост доли клеточных структур, экспрессирующих Bcl-2, достигая максимума уже к третьему часу после начала эксперимента. При комбинированном воздействии баклофена и этанола максимальное значение данного показателя достигается позже: через 4,5 часа.

Регуляция активности белков семейства Bcl-2 осуществляется через сложные многоуровневые процессы. Эти изменения влияют на стабильность белков Bcl-2, их внутриклеточную локализацию и способность взаимодействовать с партнёрами по белковым комплексам [Chao D.T. et al., 1998]. Так, фосфорилированная форма Bcl-2 обладает изменённой аффинностью к белкам группы только с ВНЗ-доменом и эффективнее препятствует запуску апоптотических каскадов [Czabotar P.E. et al., 2013]. Кроме того, уровень экспрессии генов данного семейства регулируется различными транскрипционными факторами – p53, NF-κB и HIF-1α играют

ключевую роль в активации либо подавлении транскрипции Bcl-2 в зависимости от микросреды клетки и поступающих сигналов [Majeed N. et al., 2025].

Повышение экспрессии Bcl-2, наблюдаемое во всех экспериментальных группах в проведённом нами исследовании, способствует устойчивости клеток при гипоксии за счёт предотвращения программируемой гибели. В то же время при снижении содержания данного белка уменьшается сила сдерживания апоптотических сигналов в условиях дефицита кислорода [Brown J. et al., 1998; Danial N.N. et al., 2007].

Несмотря на то, что приём баклофена может ассоциироваться с проапоптотическими эффектами, в определённых тканях в случае передозировки, при некоторых условиях наблюдается увеличение экспрессии Bcl-2, что может быть интерпретировано как защитный механизм, направленный на смягчение клеточного повреждения [Adams J.M. et al., 1998]. Изучение причин повышения экспрессии Bcl-2 при отравлении баклофеном имеет важное значение для понимания комплексных механизмов адаптации и защиты клеток в условиях токсического воздействия.

Баклофен, взаимодействуя с ГАМК_B-рецепторами, может включать различные внутриклеточные сигнальные пути, поддерживающие механизмы выживания клеток. В частности, стимуляция этих рецепторов может приводить к активации протеинкиназы В (Akt) и экстраклеточной сигнал-регулируемой киназы (ERK), которые являются ключевыми компонентами сигнальных каскадов, направленных на выживание клеток. Akt, фосфорилируя и инактивируя проапоптотический белок BAD, способствует связыванию антиапоптотических белков, таких как Bcl-2, с компонентами митохондриальной мембраны, что предотвращает апоптоз [Datta S.R. et al., 1997]. ERK может индуцировать экспрессию Bcl-2 через активацию транскрипционных факторов, таких как Elk-1 [Boucher M.J. et al., 2000]. Более того, стимуляция ГАМК_B-рецепторов может активировать PI3K/Akt

сигнальный путь, который напрямую фосфорилирует и активирует Bcl-2, повышая его антиапоптотическую активность [Czabotar P.E. et al., 2013].

В условиях отравления баклофеном и его комбинацией с этиловым спиртом клетки испытывают стресс, обусловленный гипоксией, нарушением окислительных процессов и энергетического баланса. В ответ на это в них могут активировать механизмы защиты, направленные на поддержание целостности и предотвращение апоптоза, одним из которых является повышение экспрессии Bcl-2, что может нейтрализовать проапоптотические стимулы и способствовать выживанию клеток. В частности, окислительный стресс усиливает транскрипцию гена Bcl-2 через активацию Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2), главного регулятора антиоксидантного ответа [Hayes J.D. et al., 2014]. Кроме того, гипоксия может стимулировать экспрессию Bcl-2 через фактор, индуцируемый гипоксией HIF-1 α [Yousefi S. et al., 2011; Yoshida D. et al., 2006].

Отравление баклофеном, в том числе при его сочетании с этанолом, может вызывать воспалительную реакцию. При этом некоторые воспалительные цитокины могут стимулировать экспрессию Bcl-2. Так, ИЛ-6 активирует сигнальный путь STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3), который индуцирует транскрипцию гена Bcl-2. HGF связывается с рецептором c-Met и активирует сигнальные пути PI3K/Akt и MAPK/ERK, которые повышают экспрессию Bcl-2 и способствуют выживанию клеток [Brown J. et al., 1998]. Данный эффект может быть направлен на ограничение повреждения тканей, вызванного первичным токсическим воздействием баклофена.

Селективная регуляция экспрессии белков семейства Bcl-2. Экспрессия Bcl-2 и других белков семейства Bcl-2, таких как BAX, NOXA и PUMA, регулируется сложным взаимодействием транскрипционных и посттранскрипционных механизмов. В ответ на отравление баклофеном может происходить селективная регуляция экспрессии этих белков, направленная на смещение баланса в сторону выживания клеток [Maiuri M.S.

et al., 2007; Adams J.M. et al., 2008]. Данный процесс может быть опосредован микроРНК (miRNA), которые являются малыми некодирующими РНК, регулирующими экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Некоторые miRNA могут селективно ингибировать продукцию проапоптотических белков, одновременно усиливая синтез Bcl-2 [Ventura A. et al., 2009; Cimmino A. et al., 2005].

Реакция конкретных клеток на отравление баклофеном может варьировать в зависимости от их типа и физиологического состояния. В некоторых клетках баклофен может индуцировать апоптоз, в то время как в других – способствовать выживанию. Эта гетерогенность ответа может быть обусловлена различиями в экспрессии ГАМК_B-рецепторов, активации сигнальных путей и экспрессии белков семейства Bcl-2. В клетках, для которых характерно преобладание сигнальных путей, ответственных за выживание и высока экспрессия Bcl-2, отравление баклофеном может приводить к усилению антиапоптотических механизмов и повышению экспрессии Bcl-2.

В альвеолярных эпителиальных клетках второго типа (АТII), отвечающих за выработку сурфактанта, гипоксия способствует повышению синтеза Bcl-2. Данный эффект был отмечен в нашем исследовании. Увеличение экспрессии этого белка поддерживает жизнеспособность АТII-клеток и обеспечивает сохранение функции дыхательной системы [Archer S.L. et al., 2008].

Дисбаланс регуляции белков семейства Bcl-2 при гипоксии способен существенно влиять на развитие различных видов патологии органов дыхания. Нарушение баланса между проапоптотическими и антиапоптотическими белками группы Bcl-2, что отмечалось в нашем исследовании, способствует активации воспалительных процессов [Matthay M.A. et al., 2012; Barnes P.J. et al., 2000; Humbert M. et al., 2006].

Повышение экспрессии Bcl-2 при отравлении баклофеном является сложным процессом, который может быть обусловлен активацией

сигнальных путей, опосредующих механизмы выживания клеток, индукцией защитных механизмов в ответ на стресс, воспалительным ответом, а также селективной регуляцией экспрессии белков семейства Vcl-2. Для более полноценного понимания механизмов регуляции экспрессии Vcl-2 и их роли в защите клеток от повреждений, вызванных баклофеном, необходимы дальнейшие исследования.

Для оценки ангиогенеза на уровне микроциркуляторного русла в рамках выполненного нами исследования был проведён анализ экспрессии фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF-A) в ткани лёгких.

У животных, которым вводили баклофен как изолированно, так и в сочетании с этанолом, наблюдалось усиление экспрессии VEGF-A. В группах, подвергавшимся воздействию баклофена как монопрепарата, отмечались поэтапные изменения: сначала доля структур, экспрессирующих VEGF-A, увеличивалась, затем она снижалась и далее вновь возрастала. При совместном введении баклофена и этанола в лёгких животных наблюдался рост доли таких структур, достигая максимума через 4,5 часа после введения препаратов.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста А (VEGF-A) является ключевым регулятором ангиогенеза – процесса, направленность которого может меняться при различных патологических процессах, включая токсические поражения лёгких [Ferrara N. et al., 2004]. Повышенная экспрессия VEGF-A в лёгких может носить как защитный, так и патогенетический характер, в зависимости от условий и продолжительности воздействия повреждающего фактора.

Ключевым звеном в механизмах активации VEGF-A является HIF-1, представляющий собой транскрипционный фактор HIF-1 α , постоянно экспрессируемый HIF-1 β [Wang G.L. et al., 1995; Maxwell P.H. et al., 1999; Semenza G.L. et al., 2000; Shibuya M. et al., 2006], который активируется в условиях нарастающей гипоксии, развившейся при введении токсической дозы баклофена.

Обусловленная гипоксией активация синтеза VEGF-A критически важна для поддержания жизнеспособности клеток и тканей в условиях дефицита кислорода. Индуцированный данным белком ангиогенез способствует обеспечению клеток, находящихся в состоянии гипоксии, необходимыми питательными веществами и кислородом, а также удалению продуктов обмена веществ [Carmeliet P. et al., 2003; Koch S. et al., 2012; Bates D.O. et al., 1996; Risau W. et al., 1997;], что можно рассматривать как саногенетический механизм.

Помимо HIF-1, значительную роль в контроле экспрессии VEGF-A при недостатке кислорода играют транскрипционные факторы: NF-κB, AP-1 и STAT3. Указанные белки способны как напрямую модулировать активность самого HIF-1α, так и связываться с отдельными регуляторными областями промотора VEGF-A [Palazon A. et al., 2014; Bunn H.F. et al., 1996; Nör J. E. et al., 1999; Prenen H. et al., 2019; Martinez-Corral I. et al., 2020; Apte R.S. et al., 2019; Ferrara N. et al., 2003].

Экспрессия VEGF-A в лёгочной ткани в условиях гипоксии наблюдается не только в эндотелиальных клетках, но и в альвеолоцитах второго типа, фибробластах и макрофагах [Risau W. et al., 1997]. Каждый из указанных типов клеток участвует в регуляции локального уровня VEGF-A, что определяет его биологическую активность в зоне повреждения [Bates D.O. et al., 2000].

Основной механизм действия баклофена связан с активацией ГАМК_B-рецепторов, расположенных на мембранах альвеолоцитов второго типа и клетках эндотелия лёгочных сосудов [Bowery N.G. et al., 1993]. Стимуляция этих рецепторов запускает сигнальные каскады с участием G-белков, прежде всего, блокируя аденилатциклазу и снижая внутриклеточный уровень циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Данные изменения влияют на функцию протеинкиназы А (РКА), вызывая модификацию фосфорилирования транскрипционных регуляторов, подобных CREB (белка-связывающего цАМФ – ответственные элементы). CREB является ключевым

элементом контроля экспрессии гена VEGFA; снижение активности РКА приводит к дефосфорилированию CREB, что может оказывать регулирующее действие на синтез VEGF-A [McMahon G. et al., 2000].

Интоксикация баклофеном может провоцировать воспалительную реакцию в лёгких, характеризующуюся инфильтрацией паренхимы иммунокомпетентными клетками и высвобождением провоспалительных цитокинов, таких ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6. Последние способны стимулировать экспрессию VEGF-A через активацию различных сигнальных путей, включая NF- κ B и MAPK [Koch S. et al., 2012]. Известно, что ФНО- α индуцирует экспрессию VEGF-A через активацию NF- κ B, который связывается с элементами в промоторной области гена VEGF-A. ИЛ-1 β может активировать MAPK-пути, такие как ERK1/2 и p38 MAPK, принимающее участие в регуляции экспрессии VEGF-A [Klaunig J.E. et al., 2010].

Отравление баклофеном и, как следствие, гипоксия, также приводят к увеличению образования АФК в лёгочной ткани. Известно, что АФК, такие как супероксид кислорода, могут включать различные сигнальные пути, опосредующие инициацию экспрессии VEGF-A. Например, АФК способны активировать транскрипционный фактор AP-1 (activator protein 1), который связывается с AP-1-чувствительными элементами в промоторной области гена VEGF-A. Кроме того, они тоже могут стимулировать экспрессию VEGF-A через активацию p38 MAPK [Klaunig J.E. et al., 2010], а также способны подавлять деградацию HIF-1 α , что активизирует индуцированную гипоксией экспрессию VEGF-A.

Отравление баклофеном и связанные с ним гипоксия и воспаление могут приводить к дисфункции эндотелиальных клеток, выстилающих альвеолярные капилляры. При этом могут активироваться различные сигнальные пути, приводящие к повышенной экспрессии VEGF-A, что может быть частью компенсаторного механизма, направленного на поддержание целостности сосудистой стенки и перфузии лёгких. Активированные

эндотелиальные клетки могут также высвобождать факторы, стимулирующие экспрессию VEGF-A в соседних клетках, такие как моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1) [Apte R.S. et al., 2019].

Усиление экспрессии VEGF-A под воздействием гипоксии было зафиксировано во всех экспериментальных группах животных, которым вводили баклофен и его сочетание с этанолом. С одной стороны, повышение продукции VEGF-A стимулирует формирование новых капилляров и приводит к увеличению плотности сосудов, что способствует улучшению кровоснабжения тканей и повышению эффективности оксигенации. С другой стороны, данный белок способен оказывать активирующее влияние на фибробласты, что создаёт предпосылки для развития фиброза в долгосрочном периоде. Кроме того, VEGF-A увеличивает проницаемость сосудистой стенки, что может привести к экссудации в паренхиме лёгких [Rajendran P. et al., 2013].

Для анализа инициации фибробластических и воспалительных процессов в лёгких нами была исследована экспрессия белка MUC1.

В ходе проведённых экспериментов у животных после введения баклофена или его сочетания с этанолом наблюдали повышение уровня MUC1 по сравнению с контролем. При введении баклофена как монопрепарата доля клеточных структур, экспрессирующих MUC1, увеличивалась и достигала максимума к 4,5 часу с начала эксперимента, после чего уменьшалась. При введении комбинации баклофена и этанола отмечалась волнообразная динамика: сначала доля структур, экспрессирующих MUC1, резко возрастала, затем рост показателя сменялся спадом, а затем вновь резко возрастал.

Муцин 1 (MUC1) относится к трансмембранным гликопротеинам и преимущественно локализуется на апикальной мембране большинства эпителиальных клеток [Gendler S.J. et al., 2001].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о значительном влиянии гипоксии на уровень экспрессии MUC1 в эпителии

лёгких. В частности, было установлено, что дефицит кислорода способствует увеличению синтеза MUC1 [Harris A. et al., 1999; Chen W. et al., 2021; Raina D. et al., 2004]. Ключевую роль в этом процессе играет HIF-1 α – основной элемент транскрипционного ответа на снижение содержания кислорода [Lee, J.W. et al., 2004; Шустов Е.Б. и др., 2015]. Данный фактор способен связываться с определёнными последовательностями в промоторной области гена *MUC1*, что приводит к активации его транскрипции. Кроме того, состояние гипоксии способно изменять гликозилирование *MUC1*, модифицируя его структуру и функциональные свойства [Parry S. et al., 2006].

Усиление экспрессии MUC1 в лёгких при гипоксии рассматривается как важный защитный механизм. Данный муцин выполняет барьерную функцию, препятствуя адгезии патогенных микроорганизмов и иммунокомпетентных клеток к поверхности респираторного эпителия, снижая риск повреждения тканей лёгких при недостатке кислорода [Linden S.K. et al., 2008]. Кроме того, существует предположение о роли MUC1 в регуляции воспалительных процессов: возможно, он взаимодействует с различными иммунокомпетентными клетками и способствует секреции цитокинов [Nath S. et al., 2014]. В частности, установлено ингибирующее действие MUC1 на активацию NF- κ B ключевого регулятора экспрессии генов воспалительного ответа [Gendler S.J. et al., 2001; Lillehoj E.P. et al., 2002; Li D., 2021].

Баклофен, являясь агонистом ГАМК β -рецепторов, способен оказывать комплексное влияние на клетки бронхиального эпителия и других структур лёгких за счёт прямой стимуляции этих рецепторов. Их активация инициирует множественные внутриклеточные сигнальные каскады [Reynolds J.E. et al., 1993]. Подавление активности аденилатциклазы и снижение концентрации циклического аденозинмонофосфата приводят к уменьшению активности протеинкиназы А (ПКА), а этот фермент играет критическую

роль в процессах регуляции транскрипции генов муцинов [Lillehoj E.P. et al., 2002].

Стимуляция сигнальных путей MAPK (ERK1/2, p38 MAPK и JNK) имеет важное значение для контроля роста клеток, их дифференцировки и развития воспалительных реакций; при этом отмечается усиление экспрессии гена *MUC1* под влиянием данных киназных каскадов [Groneberg D.A. et al., 2002].

При интоксикациях баклофеном часто развивается аспирационная пневмония с развитием воспалительных явлений в лёгких. Клетки воспалительного ответа – преимущественно макрофаги и нейтрофилы – активируются с выделением провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6, которые могут непосредственно стимулировать повышенную экспрессию *MUC1* эпителиальными клетками дыхательных путей посредством активации таких транскрипционных факторов как NF- κ B или AP-1 [Lillehoj E.P. et al., 2002].

Баклофен способен опосредованно вызывать оксидативный стресс, приводя к усиленному образованию активных форм кислорода (АФК). Они оказывают повреждающее воздействие на молекулы ДНК, что вызывает активацию репарационных механизмов и изменение экспрессии ряда генов, включая *MUC1* [Groneberg D.A. et al., 2002]. Кроме того, развитие оксидативного стресса стимулирует активность транскрипционных факторов, чувствительных к изменению pH; одним из которых является Nrf2. Он также участвует в регуляции экспрессии гена *MUC1* [Lillehoj E.P. et al., 2002].

Угнетающее влияние баклофена на дыхательную функцию может снижать эффективность мукоциллиарного клиренса, способствуя застою слизи в просвете дыхательных путей. В результате создаются условия для размножения бактерий и усиления воспаления. Кроме того, скопившийся секрет может механически раздражать респираторный эпителий, что вносит дополнительный вклад в рост экспрессии *MUC1* [Lillehoj E.P. et al., 2002].

Известно, что повышение синтеза MUC1 может свидетельствовать о наличии в лёгких воспалительного ответа и начале фибробластических процессов уже в относительно короткие сроки после введения баклофена.

Для оценки репарации и пролиферации альвеол нами была изучена экспрессия сурфактантного белка D (SP-D). Было отмечено повышение уровня SP-D в лёгких во всех исследуемых группах животных после введения баклофена как в виде монопрепарата, так и в сочетании с этанолом. Также во всех экспериментальных группах наблюдалось увеличение площади структур, экспрессирующих SP-D.

Поверхностно-активный белок D (SP-D), являющийся коллектином, играет важную роль в поддержании лёгочного гомеостаза поскольку он участвует в регуляции иммунных реакций, клиренса патогенов и модуляции воспалительных процессов [Han S. et al., 2015; Janssen W. et al., 2008; Hou X. et al., 2022]. Он способствует поддержанию гомеостаза органов дыхания и противодействует внедрению инфекционных агентов и аллергенов [Han S. et al., 2005; Wright J. R. et al, 2005].

SP-D также регулирует развитие воспалительной реакции в лёгких: он ограничивает чрезмерное воспаление и защищает ткани от повреждений [Sato A. et al., 2010], подавляя продукцию провоспалительных медиаторов макрофагами (например ФНО- α или ИЛ-1 β) [Dong Q. et al., 1998]. С другой стороны, данный белок способен индуцировать синтез провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-10 (интерлейкин-10), поддерживая развитие воспалительного ответа [Clark H. et al., 2002].

Связываясь с апоптотическими клетками или продуктами их распада, SP-D облегчает удаление этих структур макрофагами из лёгочной ткани [Janssen W. et al., 2008]; эта функция предупреждает накопление клеточных остатков внутри дыхательных путей и снижает риск развития хронического воспалительного процесса [Yang, I. V. et al., 2011].

Недостаточная экспрессия SP-D связана с повышенной восприимчивостью к инфекциям дыхательных путей бактериальной и

вирусной этиологии [LeVine A.M. et al., 2000]. Сниженное содержание SP-D отмечено при инфекциях лёгких, вызванных *Streptococcus pneumoniae* и вирусом гриппа [Hillaire M.L. et al., 2013].

При хронической обструктивной болезни лёгких наблюдается уменьшение концентрации SP-D в лёгочной ткани, что может способствовать развитию хронического воспалительного процесса и эмфизематозных изменений. Подобный эффект был отмечен и в нашем исследовании. Известно также, что SP-D оказывает защитное действие против повреждений лёгких, вызванных воздействием табачного дыма за счёт подавления активности протеаз и ограничения воспалительной реакции [Vaporidi K. et al., 2005].

Вместе с тем, имеются данные о том, что избыточная продукция SP-D в дыхательных путях способна вызвать гиперреактивность бронхов.

SP-D играет важную роль в подавлении идиопатического лёгочного фиброза – хронического заболевания с прогрессирующим фиброзированием лёгочной паренхимы. Согласно ряду исследований, данный белок обладает протективными свойствами при этом заболевании за счёт подавления активности фибробластов и ограничения накопления коллагена [Kishore U. et al., 2006; LeVine A.M. et al., 2000].

Модели *in vitro* и *in vivo* показывают, что гипоксические условия снижают транскрипцию мРНК SFTPD и синтез белка SP-D в альвеолоцитах II типа [Vaporidi K. et al., 2005]. Этот эффект связан с активацией HIF-1 α – ключевого регулятора клеточного ответа на дефицит кислорода [Semenza G.L. et al., 2000], который способен подавлять экспрессию гена *SFTPD* на уровне транскрипции [Sano H. et al., 2005]. Уменьшение продукции SP-D при гипоксии ухудшает выведение микробов и продуктов клеточного распада из альвеолярного пространства, что способствует усугублению воспалительных процессов в лёгких [Honda Y. et al., 1995].

В то же время существуют свидетельства того, что при длительном воздействии гипоксии возможно компенсаторное повышение продукции SP-

D в лёгких [Sato A. et al., 2010], вероятно, благодаря включению альтернативных механизмов регуляции его синтеза либо с дифференциальным ответом различных популяций клеток лёгких на гипоксию [Andreeva A. et al., 2007], которые нарушают способность данного белка к взаимодействию как с патогенами, так и с иммунокомпетентными клетками. В результате ослабляются его иммуномодулирующие функции [Hillaire M.L. et al., 2013].

Известно, что гипоксия оказывает влияние на метаболизм фосфолипидов, а именно, они являются основными компонентами сурфактанта, обеспечивающими снижение поверхностного натяжения в альвеолах [Розенберг О.А. и др., 2007]. Изменения в составе липидов сурфактанта могут влиять на способность SP-D связываться с фосфолипидами и его способность формировать функциональные комплексы для повышения элиминации патогенов и клеточного детрита из дыхательных путей. Кроме того, под влиянием гипоксии может изменяться синтез и других белков сурфактанта, таких как SP-A, что способно нарушать кооперативное взаимодействие между SP-A и SP-D в иммунной защите лёгких [McCormack F.X. et al., 1996].

Согласно данным литературы, влияние гипоксии на SP-D различается в зависимости от продолжительности и тяжести гипоксического воздействия. Кратковременная гипоксия вызывает временное снижение экспрессии SP-D, тогда как тяжёлая и хроническая гипоксия может приводить к компенсаторным изменениям в экспрессии SP-D, что и отмечалось в нашем исследовании во всех группах животных, подвергавшихся воздействию баклофена и его комбинации с этанолом, или к развитию окислительного стресса, который нарушает структуру и функцию SP-D [Della Rocca Y. et al., 2022].

Известно, что повышение концентрации SP-D в альвеолярной жидкости отмечается при токсических поражениях лёгких [Sano H. et al., 2005; Geunes-Boyer S. et al., 2010; Winkler C. et al., 2006].

Отравление баклофеном, приводящее к гипоксии и повреждению лёгочной ткани, может вызывать активацию альвеолярных макрофагов – резидентных иммунных клеток лёгких. Активированные макрофаги высвобождают широкий спектр цитокинов и хемокинов, включая ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6, которые могут напрямую стимулировать экспрессию SP-D в клетках эпителия дыхательных путей, в частности, в альвеолоцитах II типа, являющихся основным источником данного белка в лёгких [Crouch E.C., 1998; Sorensen G.L. et al., 2018]. ФНО- α , связываясь со своими рецепторами на поверхности альвеолоцитов II типа, активирует сигнальный путь NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), который, в свою очередь, индуцирует транскрипцию гена *SFTPD*, кодирующего SP-D [Kishore U. et al., 2006; Sano H. et al., 2005]. ИЛ-1 β также может стимулировать экспрессию сурфактантного протеина D через активацию MAPK (mitogen-activated protein kinase) сигнальных путей, таких как ERK1/2 и p38 MAPK [Hirama N. et al., 2007]. Кроме того, ИЛ-6, активируя сигнальный путь STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3), способствует увеличению продукции данного белка в альвеолоцитах II типа [Crouch E.C. et al., 2000].

Механическое повреждение лёгочной ткани может стимулировать высвобождение «молекул опасности» (damage-associated molecular patterns, DAMPs), таких как гиалуроновая кислота и HMGB1 (high-mobility group box 1), которые, взаимодействуя с Toll-подобными рецепторами (TLRs) на поверхности альвеолоцитов II типа и альвеолярных макрофагов, активируют иммунный ответ и индуцируют экспрессию провоспалительных цитокинов, что, в свою очередь, увеличивает продукцию SP-D [Lee W. L. et al., 2001]. Кроме того, само механическое растяжение альвеолоцитов II типа может напрямую стимулировать экспрессию данного белка через активацию механочувствительных ионных каналов и сигнальных путей, таких как PI3K/Akt [Matuschak G.M. et al., 2010].

Альвеолоциты II типа синтезируют различные PRRs, включая TLRs и C-тип лектиновые рецепторы (CLRs), которые участвуют в распознавании патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMPs) и DAMPs. Связывание PAMPs и DAMPs с PRRs на поверхности альвеолоцитов II типа активирует внутриклеточные сигнальные пути, такие как NF- κ B и MAPK, что приводит к увеличению экспрессии SP-D [Li D. et al., 2021]. SP-D, в свою очередь, усиливает клиренс патогенов и DAMPs, образуя петлю положительной обратной связи, которая поддерживает повышенную экспрессию SP-D в условиях повреждения легких [Perino J. et al., 2013].

АФК, активация образования которых происходит в лёгочной ткани в результате гипоксии, могут вызывать повреждение ДНК, окисление белков и липидов, что, в свою очередь, включает и другие сигнальные пути, приводящие к увеличению экспрессии SP-D. АФК активируют транскрипционный фактор AP-1, который связывается с AP-1-чувствительными элементами в промоторной области гена SFTPD. АФК могут модифицировать SP-D, улучшая его связывание с патогенами и увеличивая его опсонизирующую активность [Gupta R.K. et al., 2012; Crouch E. et al., 1994]. HNF-3 β , экспрессирующийся в альвеолоцитах II типа, также играет важную роль в регуляции экспрессии SP-D, связываясь с энхансерными элементами в гене SFTPD [Crouch E. et al., 1994].

Повышение экспрессии SP-D при повреждении лёгких, вызванном отравлением баклофеном, является сложным процессом, в котором участвуют различные механизмы, включая активацию альвеолярных макрофагов, механическое повреждение лёгочной ткани, оксидативный стресс, регуляцию транскрипционными факторами и активацию PRRs.

В ответ на введение баклофена и его комбинации с этанолом в лёгких развивается комплекс процессов, которые могут иметь как патогенетический, так и саногенетический потенциал (рисунок 58). Повышение экспрессии Вах можно рассматривать в качестве патогенетического механизма. Усиление апоптоза способно приводить к изменению физиологических свойств

альвеолярного эпителия и усугублению дыхательной недостаточности. С другой стороны, рост экспрессии Bcl-2 свидетельствует об усилении антиапоптотической активности, а значит, о сохранении целостности альвеолярного эпителия. В рамках нашего исследования его можно рассматривать как саногенетический механизм. Также патогенетический потенциал имеет и рост экспрессии MUC1. Данный процесс связан с усилением мукоциллиарного клиренса и воспалительного ответа. Кроме того, в результате усиления экспрессии этого фактора происходит активация фибробластов, что в последствии может привести к развитию необратимых изменений лёгочной паренхимы – фиброзу и пневмосклерозу в долгосрочном периоде. Роль усиления экспрессии VEGF-A неоднозначна. С одной стороны, повышение продукции данного фактора свидетельствует об усилении ангиогенеза в изучаемых структурах, способствующего поддержанию адекватного кровообращения. С другой стороны, известно, что рост экспрессии этого белка ассоциировано с повышением активности фибробластов. Таким образом, уже в первые часы после введения баклофена и его комбинации с этанолом возникают предпосылки к развитию необратимых изменений лёгочной паренхимы, в частности, фиброза и пневмосклероза. Усиление экспрессии SP-D свидетельствует о репарации пролиферации альвеолоцитов, что можно рассматривать как саногенетический механизм.

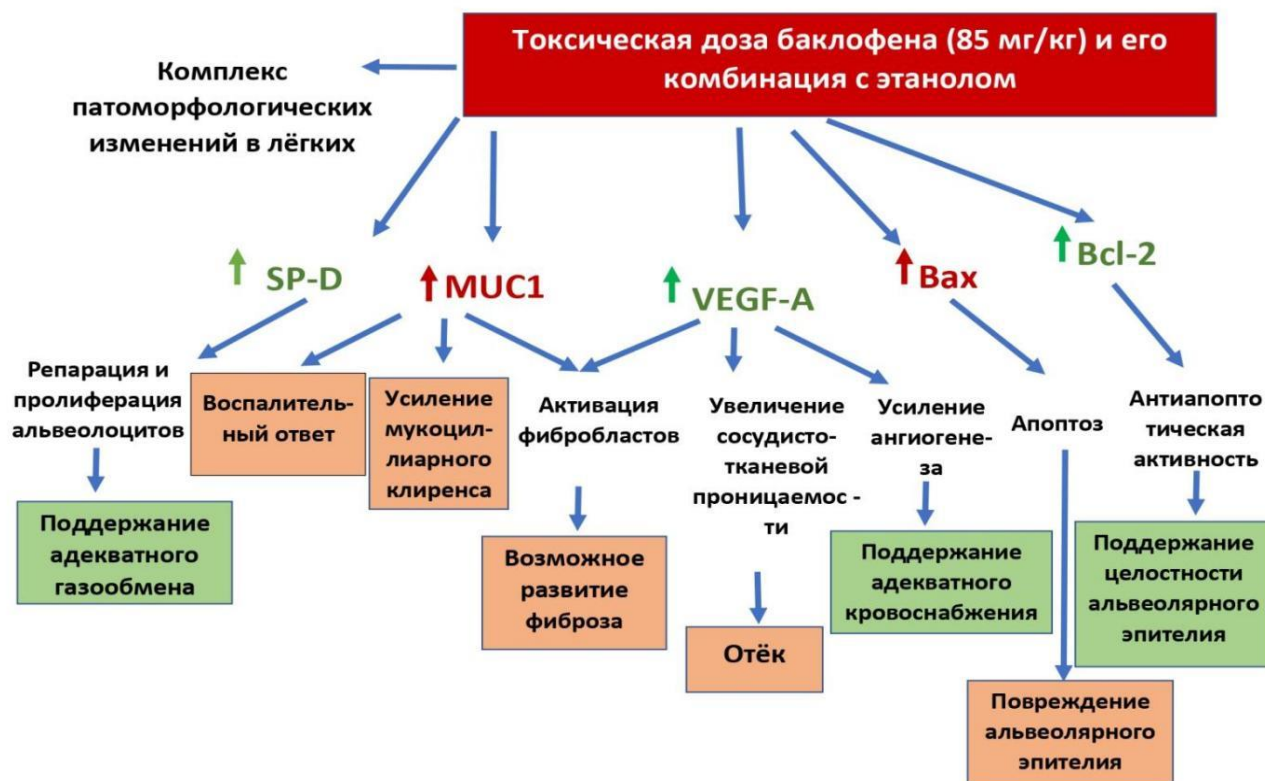


Рисунок 58 – Схема патогенетических и саногенетических процессов в лёгких в ответ на введение баклофена и его комбинации с этанолом.

Патогенез морфофункциональных нарушений респираторной системы обусловлен развитием гипоксии после введения баклофена изолированно или в комбинации с этиловым спиртом. Морфологические изменения лёгочной ткани характеризуются появлением зон ателектаза наряду с дистелектазами, чередующихся с участками эмфиземы; отмечается расширение просвета альвеол; утолщаются МАП вследствие развития отёка и инфильтрации сегментоядерными лейкоцитами; фиксируется изменение кровенаполнения сосудов микроциркуляторного русла (венул, артериол и капилляров); выявляются кровоизлияния в МАП; наблюдается развитие сладжа. Все эти гистологические признаки отражают ответ на развивающуюся гипоксию.

Результаты ИГХ-исследования, в ходе которого изучалась экспрессия Вах и Bcl-2, позволяют предположить участие апоптоза в развитии

поражения бронхиального эпителия и альвеолоцитах первого типа, при этом особо важно соотношение Вах/Vсl-2.

Активация экспрессии VEGF-A в лёгких является сложным и многогранным процессом, включающим взаимодействие с ГАМКБ рецепторами, модуляцию MAPK сигнальных путей, изменение внутриклеточного уровня кальция и активацию HIF-1 α под воздействием гипоксии. Роль этого белка неоднозначна. Рост его экспрессии свидетельствует об активации процессов ангиогенеза на уровне микроциркуляторного русла, что можно рассматривать как саногенетический механизм. С другой стороны, известна его способность активировать фибробласты, что в последствии может привести к развитию пневмосклероза – необратимого изменения лёгочной паренхимы.

Активация экспрессии MUC1 в лёгких происходит под влиянием целого ряда механизмов, включающих прямое воздействие баклофена на ГАМКБ-рецепторы, индукцию воспаления, оксидативный стресс и нарушение мукоциллиарного клиренса. Рост экспрессии данного белка можно рассматривать как патологический процесс, поскольку он свидетельствует о развитии воспалительного ответа и возможном начале фиброза.

Рост экспрессии SP-D говорит о репарации и пролиферации альвеолоцитов. Кроме того, данный белок оказывает подавляющее действие на фибробласты и может рассматриваться как саногенетический механизм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итоги проведённого исследования

1. При поступлении в организм баклофена в токсической сублетальной дозе, как в изолированном виде, так и при его комбинации с этиловым спиртом отмечаются выраженные функциональные изменения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем: снижение сатурации крови кислородом и частоты дыхательных движений, что обусловлено

непосредственным угнетающим действием баклофена на дыхательный центр и чрезмерным расслаблением дыхательной мускулатуры вследствие стимуляции ГАМК_A-рецепторов высокими дозами препарата; повышение системного артериального давления, сопровождающееся развитием положительного хронотропного эффекта.

2. Острое отравление баклофеном и его комбинацией с этанолом характеризуется развитием комплекса глубоких патологических изменений в структуре лёгочной паренхимы, включающих в себя расширение альвеол и альвеолярных ходов, утолщение МАП, появление многочисленных ателектазов, чередующихся с участками эмфиземы, клеточной реакции – инфильтрации МАП лейкоцитами, нарушений микроциркуляции – венозного и капиллярного полнокровия, сладжа. При сочетанном воздействии баклофена и этанола гистологические изменения более полиморфны (они также включают в себя появление секрета в просвете бронхов и слущивание эпителия в просвет альвеол) и развиваются более быстрыми темпами.

3. При совместном введении баклофена и этанола возрастает доля ШИК-положительных лейкоцитов, что свидетельствует о накоплении в них полисахаридов и о повышении их функциональной активности. Данный механизм можно рассматривать как саногентический, поскольку в условиях интоксикации активированные лейкоциты участвуют в фагоцитозе повреждённых клеток и продуктов их распада.

4. Поступление в организм баклофена в токсической дозе и его сочетания с этанолом сопровождается ростом экспрессии проапоптотического белка Вах и антиапоптотического фактора Bcl-2. При этом соотношение Вах/Bcl-2 через 3 и 4,5 часа после изолированного введения баклофена и 4,5 и 24 часа после введения комбинации баклофена и этанола достоверно превышает контрольный уровень, что свидетельствует об усилении апоптоза клеток эпителия альвеол в указанных группах.

5. После введения баклофена как монопрепарата и его комбинации с этанолом отмечается рост экспрессии MUC1, что указывает на усиление

мукоциллиарного клиренса, развитие в лёгком воспалительного процесса, а также на формирование предпосылок для развития фибротических изменений, поскольку MUC1 может участвовать в регуляции фиброгенеза, способствуя отложению коллагена и ремоделированию лёгочной паренхимы.

6. При остром отравлении баклофеном и его комбинацией с этанолом отмечается повышение экспрессии сосудистого эндотелиального фактора VEGF-A, что отражает активацию процессов ангиогенеза на уровне микроциркуляторного русла. Однако данный механизм может носить и патогенетический характер, обусловленный способностью VEGF-A увеличивать проницаемость стенки микрососудов и стимулировать пролиферацию фибробластов.

7. При введении баклофена в токсической дозе и его комбинации с этанолом наблюдается рост экспрессии SP-D в альвеолоцитах, что может свидетельствовать о включении репарационных процессов, поскольку данный протеин снижает интенсивность воспалительного ответа, а также способствует удалению клеточного дебриса и повреждённого сурфактанта.

8. Воздействие на организм токсической дозы баклофена при его изолированном введении и совместно с этанолом характеризуется в остром периоде развитием комплекса глубоких патоморфологических изменений в паренхиме лёгких, сопровождающихся включением ряда внутриклеточных процессов, имеющих как саногенетический, так и патогенетический потенциал. Отдельные молекулярные механизмы, проявляющиеся более активно при сочетанном отравлении, такие как повышенная экспрессия MUC1 и VEGF-A, могут создавать риск развития необратимых изменений в дыхательной системе в отдалённом периоде.

Практические рекомендации

Результаты проведённого исследования могут быть использованы для разработки новых терапевтических методов, направленных на восстановление морфофункционального состояния дыхательной системы при отравлении баклофеном и его комбинацией с этиловым спиртом.

Полученные данные будут полезны в работе бюро судебно-медицинской экспертизы при проведении судебно-медицинских экспертиз отравления баклофеном. В случаях, подозрительных на отравление данным препаратом, возможно применение ИГХ-исследования как дополнительного диагностического метода.

Результаты работы могут стать основой дальнейших исследований механизмов токсического повреждения внутренних органов лекарственными веществами.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Исследование особенностей и механизмов повреждения лёгких при воздействии баклофена и его сочетания с этиловым спиртом открывает новые возможности для поиска и разработки терапевтических методов, направленных на полноценное восстановление морфофункционального состояния дыхательной системы при данных интоксикациях.

В дальнейшем возможно установление природы развивающихся под влиянием баклофена и его сочетания с этиловым спиртом явлений в различных органах с использованием молекулярно-биологических и иммунологических методик, в частности, для описания механизмов патологических изменений в лёгких после соответствующих отравлений.

Представляется перспективным выяснение характера распределения препарата и его основного метаболита по тканям и органам как при изолированном введении, так и при сочетании с этиловым спиртом с применением химико-токсикологического исследования.

С целью анализа долгосрочных последствий отравления баклофеном и его сочетанием с этанолом необходимо исследование лёгочной паренхимы в более поздние сроки.

Для наиболее полной оценки последствий воздействия баклофена на организм требуется дальнейшее уточнение его влияния на органы-мишени: головной мозг, сердце, печень и почки с установлением молекулярных механизмов, опосредующих патогенез их токсического повреждения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Асанов, А. Р. Повреждение сердца баклофеном / А. Р. Асанов, В. Т. Долгих, А. М. Голубев [и др.]. - //Вестник СурГУ. Медицина. 2020. – Т. 46. – № 4. – С. 80-86. – doi: 10.34822/2304-9448-2020-4-80-86
2. Багметова, В. В. Экспериментальное сравнение ноотропных свойств аналога ГАМК фенибута и его соли с янтарной кислотой / В. В. Багметова [и др.] // ВНМТ. 2012. – № 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/eksperimentalnoe-sravnenie-nootropnyh-svoystv-analoga-gamk-fenibuta-i-ego-soli-s-yantarnoy-kislotoy> (дата обращения: 27.05.2025).
3. Видаль. Справочник лекарственных средств. – 2025. – М.: Изд. АстраФармСервис. – С. 67-69.
4. Гасанов, С. Ш. Современные представления о функциях белков легочного сурфактанта / С. Ш. Гасанов, И. А. Мирзоева, С. Б. Алджанова [и др.] // Медицинские новости. – 2019. – № 2. – С. 44-46 .
5. Голубев, А. М. Провоспалительные цитокины при пневмониях различного генеза / А. М. Голубев, Т. В. Смелая, В. В. Мороз [и др.]. – // Общая реаниматология. – 2007. – Т. 3. – № 3. – С. 72. – doi: 10.15360/1813-9779-2007-3-72.
6. Декопов, А. В. Отдаленные результаты хронической интратекальной терапии баклофеном у больных со спастичностью и вторичной мышечной дистонией / А. В. Декопов, Д. Л. Пасхин, А. А. Томский [и др.]. – // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2019. – Т. 119. – № 1. – С. 38–43. – doi: 10.17116/jnevro201911901138.
7. Дукова, О. А. Смертельное отравление баклофеном / О. А. Дукова, А. А. Покровский, А. Б. Мелентьев [и др.]. – // Судебно-медицинская экспертиза. – 2015. – Т. 58. – № 1. – С. 35–39. – doi: 10.17116/sudmed201558135-39
8. Крупицкий, Е. М. Эффективность и безопасность применения баклофена в терапии алкогольной зависимости (двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое пилотное исследование) / Е. М. Крупицкий, К.В.

Рыбакова, А. С. Киселев [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115. – № 6. – С. 53–62. – doi: 10.17116/jnevro20151156153-62

9. Кузнецов, Б. В. Особенности клинического течения острых отравлений метадоном, осложнённых развитием синдрома позиционного сдавления и системного рабдомиолиза / Б. В. Кузнецов, А. Н. Лодягин, Б. В. Батоцыренов [и др.] // Токсикологический вестник. – 2015. – № 4. – С. 38-43.

10. Ливанов, Г. А. Благоприятный исход острого тяжёлого отравления метадоном (клиническое наблюдение) / Г. А. Ливанов, А. Н. Лодягин, А. А. Разина [и др.] // Общая реаниматология. – 2018. – Т. 14. – № 5. – С. 25-31. . – doi: 10.15360/1813-9779-2018-5-25-31

11. Ливанов, Г. А. Острые отравления метадоном (дольфином) (обзор) / Г. А. Ливанов, А. Т. Лоладзе, Б. В. Батоцыренов [и др.] // Общая реаниматология. – 2017. – Т. 13. – № 3. – С. 48-63. – doi: 10.15360/1813-9779-2017-3-48-63

12. Машковский, М. Д. Лекарственные средства. – 17-е изд. – М.: Новая волна. – 2025. - С. 73-74.

13. Микеров, А.Н. Роль сурфактантного белка А в иммунной защите лёгких / А.Н. Микеров // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 2. – С. 204-207. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=29428> (дата обращения: 06.03.2026)

14. Митрохин К.В., Баранишин А.А. Классификация и краткое описание лекарственных препаратов – аналогов производных гамма-аминомасляной кислоты и токсических веществ, влияющих на ГАМК-ергическую связь // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – Том 6. – С. 22-30. doi: 10.17116/anaesthesiology201806122

15. Михайлов, А. Ю. Электроэнцефалограмма, имитирующая умирание головного мозга, при остром отравлении баклофеном / А. Ю. Михайлов, И. Ю. Березина, М. М. Поцхверия [и др.] // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. – 2017. – Т.8.– № 6. – С. 371-375.– doi:10.23934/2223-9022-2017-6-4-371-375

16. Мороз, В. В. Влияние различных инфузионных растворов на микрореологию / В. В. Мороз, Л. В. Герасимов, А. А. Исакова [и др.] // *Общая реаниматология*. 2010 – Т. 6 – № 6 – С. 5-11. – doi:10.15360/1813-9779-2010-6-5
17. Морозов, И. Н. Интратекальная баклофеновая терапия в лечении медикаментозно резистентной мышечной спастичности у пациентов с травматическим повреждением спинного мозга / И. Н. Морозов, Э. Д. Исагулян // *Нейрохирургия*. – 2021. – Т. 23. – № 4. – С. 44-49. doi: 10.17650/1683-3295-2021-23-4-44-49
18. Морозов, И. Н. Интратекальная баклофеновая терапия в России: национальный регистр спастических состояний / И. Н. Морозов, К. В. Славин // *Современные технологии в медицине*. – 2018. – Т. 10. – № 4. – С. 159-162. – doi:10.17691/stm2018.10.4.19
19. Морозов, И. Н. Интратекальная баклофеновая терапия: 30 лет применения / И. Н. Морозов, К. В. Нестерин // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. – 2024. – Т. 88. – № 3. – С. 96-102. – doi: 10.17116/neiro20248803196
20. Приходько, В. А. Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. Часть I / В. А. Приходько, Н.О. Селизарова, С.В. Оковитый // *Архив патологии*. – 2021. – Т. 83. – № 2. – С. 52-61. – doi:10.17116/patol20218302152
21. Розенберг, О. А. Лёгочный сурфактант и его применение при заболеваниях лёгких / О. А. Розенберг // *Общая реаниматология*. – 2007. – Т. 3. – № 1. – С. 66-77. – doi: 10.15360/1813-9779-2007-1-66-77
22. Романова, О. Л. Баклофен: механизмы терапевтического и токсического действия (обзор) / О. Л. Романова, М. Л. Благоднаров, М. А. Кислов // *Общая реаниматология*. – 2020. – Т. 16. – № 4. – С. 60-71. – doi: 10.15360/1813-9779-2020-4-60-71
23. Романова, О. Л. Динамика гистологических изменений в лёгких при отравлении баклофеном и его комбинацией с этанолом (экспериментальное

- исследование) / О. Л. Романова, М. Л. Благодоров, П. Г. Джувалыков [и др.] // *Общая реаниматология*. – 2023. – Т. 19. – № 5. – С. 53-58. – doi: 10.15360/1813-9779-2023-5-2337
24. Романова, О. Л. Особенности повреждения лёгких при отравлении баклофеном / О.Л. Романова, М.Л. Благодоров, П.Г. Джувалыков [и др.] // *Судебно-медицинская экспертиза*. – 2024. – Т. 67. – № 1. – С. 29-33. – doi: 10.17116/sudmed20246701129 (б).
25. Романова, О. Л. Оценка выраженности экспрессии VEGF-A, SP-D и MUC-1 при отравлении баклофеном и его сочетанием с этанолом / О. Л. Романова, М. Л. Благодоров, П. Г. Джувалыков // *Судебно-медицинская экспертиза*. – 2025. – Т. 68. – № 2. – С. 45-49. – doi: 10.17116/sudmed20256802145
26. Романова, О. Л. Оценка гистологических изменений лёгких и экспрессии Вах и Vcl-2 в бронхиальном эпителии, альвеолоцитах 1-го типа и нейтрофилах крыс при отравлении баклофеном / О. Л. Романова, М. Л. Благодоров, П. Г. Джувалыков [и др.] // *Судебно-медицинская экспертиза*. – 2024. – Т. 67. – № 5. – С. 36-41. – doi: 10.17116/sudmed20246705136 (в).
27. Романова, О. Л. Оценка динамики некоторых показателей сердечно-сосудистой и дыхательной систем и гистологических изменений в лёгких при введении баклофена и его комбинации с этанолом / О. Л. Романова, М. Л. Благодоров, В. И. Торшин [и др.] // *Судебная медицина*. – 2024. – Т. 10. – № 4. – С. 474-485. – doi: 10.17816/fm16139 (а).
28. Романова, О.Л. Характеристика общепатологических процессов в легких при отравлении баклофеном / О. Л. Романова, Д. В. Сундуков, М. А. Голубев, М. Л. Благодоров, А. В. Ершов // *Общая реаниматология*. – 2021. – Т. 17. – № 2. – С. 37-44. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-2-37-44
29. Тагиров, А. А. Острые преднамеренные отравления медикаментозным препаратом «баклофен» у подростков / А. А. Тагиров, С. С. Ларионов // *Успехи современного естествознания*. – 2014. – № 6. – С. 94-94.

URL: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=33778> (дата обращения: 06.03.2026).

30. Филатов, Е. В. Интратекальная баклофеновая терапия в России: результаты годового применения национального регистра / Е. В. Филатов [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2020. – Т.12. – № 1. – С. 79-85. – doi: 10.17691/stm2020.12.1.10

31. Швайкова, М. Д. Токсикологическая химия. Учебник для ВУЗов, 3-е издание, Изд-во «Медицина» – 1975. – 376 С.

32. Шустов, Е.Б. Экспрессия гипоксия-индуцибельного фактора HIF1 α как критерий развития гипоксии тканей / Е. Б. Шустов, Н. Н. Каркищенко, М. С. Дуля [и др.] // Биомедицина. – 2015. – Т. 1. – № 4. – С. 4-15.

33. Щербакова, Т. Н. Изучение противоотечного действия фенибута и новых производных ГАМК/ Т. Н. Щербакова, П. А. Озерова // Фармация и фармакология. – 2015 № – Т. 10. – № 3. – С. 72-74. – doi: 10.19163/2307-9266-2015-3-3(10)-72-74

34. Aalaa, M. Prevention of paclitaxel-induced peripheral neuropathy: literature review of potential pharmacological interventions / M, Aalaa O. Nouran, S. Emad [et al.] // Future Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2024. – Vol. 10. – N 1. – P. 67– doi: 10.1186/s43094-024-00638-w

35. Abraham, M. Classifying Device-Related Complications Associated With Intrathecal Baclofen Pumps: A MAUDE Study / M. Abraham, J. Gold, J. Dweck [et al.] // World Neurosurgery. – 2020. – Vol. 139. – P. e652–e657. – doi: 10.1016/j.wneu.2020.04.070

36. Adams, J. M. The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival / J. M. Adams, S. Cory // Science. – 1998. – Vol. 281. – 1322–1326. – doi: 10.1126/science.281.5381.1322.

37. Agabio, R. Efficacy and tolerability of baclofen in substance use disorders: a systematic review / R. Agabio, A. Preti, G. L. Gessa // European Addiction Research. – 2013. – Vol. 19. – N 6. – P. 325-345. – doi: 10.1159/000347055

38. Akira, S. Pathogen recognition and innate immunity / S. Akira, S. Uematsu, O. Takeuchi // *Cell*. – 2006. – Vol. 124. – N 4. – P. 783-801. – doi: 10.1016/j.cell.2006.02.015
39. Albright, A. L. Best-practice surgical techniques for intrathecal baclofen therapy / A.L. Albright, M. Turner, J. V. Pattisapu // *Journal of Neurosurgery*. – 2006. – Vol. 104. – N 4 suppl. – P. 233-239. – doi: 10.3171/ped.2006.104.4.233
40. Alden, T. D. Intrathecal baclofen withdrawal: a case report and review of the literature / T. D. Alden, R. A. Lytle, T. S. Park [et al.] // *Childs Nerv. Syst.* – 2002. – Vol. 18. – N 9-10. – P. 522-525. – doi: 10.1007/s00381-002-0634-8
41. Alles, S. R. Etiology and pharmacology of neuropathic pain / S.R. Alles, P. A. Smith // *Pharmacol Review* – 2018. – Vol. 70. – N 2. – P. 315-347. – doi: 10.1124/pr.117.014399
42. Alvis, B. D. Oral baclofen withdrawal resulting in progressive weakness and sedation requiring intensive care admission / B. D. Alvis, C. M. Sobey // *Neurohospitalist*. – 2017. – Vol. 7. – N 1 – P. 39-40. – doi: 10.1177/1941874416637404
43. Andreeva, A. Regulation of surfactant secretion in alveolar type II cells / A. Andreeva, M. Kutuzov, T. Voyno-Yasenetskaya // *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*. – 2007. – Vol. 293. – L259-271. – doi: 10.1152/ajplung.00112.2007
44. Anseeuw, K. Cyanide poisoning by fire smoke inhalation: a European expert consensus / K. Anseeuw, N. Delvau, G. Burillo-Putze [et al.] // *European Journal of Emergency Medicine*. – 2013. – Vol. 20. – N 1. – P. 2-9. – doi: 10.1097/MEJ.0b013e328357170b
45. Apte, R. S. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development / R. S. Apte, D. S. Chen, N. Ferrara // *Cell*. – 2019. – Vol. 176. – N 6. – P. 1248-1264. – doi: 10.1016/j.cell.2019.01.021
46. Archibold, K. Caring for patients with intrathecal baclofen pumps / K. Archibold, A. Whelan // *CMAJ*. – 2025. – Vol. 197 – N 17. – P. E482. – doi: 10.1503/cmaj.241230

47. Armstrong S. M. The lung microvascular endothelium as a therapeutic target in severe influenza / S. M. Armstrong, S. Mubareka, W. L. Lee // *Antiviral Res.* – 2013. – Vol. 99. – N 2. – 113-118. – doi: 10.1016/j.antiviral.2013.05.003
48. Baclofen Monograph for Professionals // *Drugs.com*. American Society of Health-System Pharmacists. – 2019.
49. Baclofen: Martindale: The Complete Drug Reference / ed. by A. Brayfield. – London, UK: Pharmaceutical Press. - 2017.
50. Balaratnam, M. S. Intrathecal baclofen pumps: what the neurologist needs to know / M. S. Balaratnam, V. L. Stevenson // *Pract. Neurol.* – 2022. – Vol. 22. – N 3 – P. 241-246. – doi: 10.1136/practneurol-2021-003184
51. Balsara, K. Neurosurgical management of spastic conditions of the upper extremity / K. Balsara, A. Jea, J. S. Raskin // *Hand Clinics.* – 2018. – Vol. 34. – N 4. – C. 547-554. – doi: 10.1016/j.hcl.2018.06.012
52. Bao, Q. Apoptosome: a platform for the activation of initiator caspases / Q. Bao, Y. Shi // *Cell Death & Differentiation.*– 2007. – Vol. 14. – P. 56–65. – doi: 10.1038/sj.cdd.4402028
53. Barnes, P. J. Chronic obstructive pulmonary disease / P. J. Barnes // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – N 4. – P. 269-280. – doi: 10.1056/NEJM200007273430407
54. Bartlett, J.G. Community-acquired pneumonia / Bartlett, J.G. // *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* – 2000. – Vol. 115. – P. 18-22.
55. Bates, D. O. Vascular endothelial growth factor increases hydraulic conductivity of isolated perfused microvessels. / D. O. Bates, F. E. Curry // *Am. J. Physiol.* – 1996. – Vol. 271. – N 6. – P. 2520-2528. – doi: 10.1152/ajpheart.1996.271.6.H2520
56. Beck, A. Effects of high-dose baclofen on cue reactivity in alcohol dependence: a randomized, placebo-controlled pharmaco-fMRI study / A. Beck, P. Pelz, R. C. Lorenz [et al.] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2018. – Vol. 28. – N 11. – P. 1206-1216. – doi: 10.1016/j.euroneuro.2018.08.507

57. Belisle Haley, C. Management of high-dose intrathecal baclofen pump explant: A case report / C. Belisle Haley, M. Agrawal, K. Newton // *Pain Pract.* – 2023. – Vol. 23. – N 7. – P. 847-850. – doi: 10.1111/papr.13229
58. Bensmail, D. Effect of intrathecal baclofen on sleep and respiratory function in patients with spasticity / D. Bensmail, M.-A. Quera-Salva, N. Roche // *Neurology.* – 2006. – Vol. 67. – N 8. – C. 1432-1436. – doi: 10.1212/01.wnl.0000239827.38036.23
59. Bensmail, D. Pilot study assessing the impact of intrathecal baclofen administration mode on sleep-related respiratory parameters / D. Bensmail, A. Marquer, N. Roche [et al.] // *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* – 2012. – Vol. 93. – N 1. – C. 96-99. – doi: 10.1016/j.apmr.2011.08.020
60. Beraha, E. M. Efficacy and safety of high-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence: A multicentre, randomised, double-blind controlled trial / E. M. Beraha, E. Salemink, A. E. Goudriaan [et al.] // *European Neuropsychopharmacology.* – 2016. – Vol. 26. – N 12. – P. 1950–1959. – doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.10.006
61. Beraha, E. Speaking fluently with baclofen? / E. Beraha, P. Bodewits, W. van den Brink [et al.] // *BMJ Case Reports.* – 2017. – bcr-2016. – doi: 10.1136/bcr-2016-218714
62. Berman, C. M. Understanding the reasons for delayed referral for intrathecal baclofen therapy in pediatric patients with severe spasticity / C. M. Berman, M. A. Eppinger, C. A. Mazzola // *Child's Nervous System.* – 2015. – Vol. 31. – N 3 – C. 405-413. – doi: 10.1007/s00381-014-2591-4
63. Berweck, S. Use of intrathecal baclofen in children and adolescents: interdisciplinary consensus table 2013 / S. Berweck, S. Lütjen, W. Voss [et al.] // *Neuropediatrics.* – 2014. – Vol. 45. – N 5. – C. 294-308. – doi: 10.1055/s-0034-1387818
64. Bianco, A. C. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases / A. C. Bianco, D.

- Salvatore, B. Gereben [et al.] // *Endocr. Rev.* – 2002. – Vol. 23. – N 1. – P. 38-89. – doi: 10.1210/edrv.23.1.0455
65. Biering-Soerensen, B. European expert consensus on improving patient selection for the management of disabling spasticity with intrathecal baclofen and/or botulinum toxin type A / B. Biering-Soerensen, V. Stevenson, D. Bensmail [et al.] // *J. Rehabil. Med.* – 2022. – Vol. 54. – N 3. – P. jrm00241. – doi: 10.2340/16501977-2877
66. Borowski, A. Complications of intrathecal baclofen pump therapy in pediatric patients / A. Borowski, A. G. Littleton, B. Borkhuu [et al.] // *Journal of Pediatric Orthopaedics.* – 2010. – Vol. 30. – N 1. – P. 76-81. – doi: 10.1097/BPO.0b013e3181c6b257
67. Boster, A. L. Best Practices for Intrathecal Baclofen Therapy: Dosing and Long-Term Management / A. L. Boster, R. L. Adair, J. L. Gooch [et al.] // *Neuromodulation.* – 2016. – Vol. 19. – N 6. – C. 623-631. – doi: 10.1111/ner.12388
68. Bottoni, P. The Role of CA 125 as Tumor Marker: Biochemical and Clinical Aspects / P. Bottoni, R. Scatena // *Adv. Exp. Med. Bio.* – 2015. – Vol. 867. – P. 229-244. – doi: 10.1007/978-94-017-7215-0_14
69. Boucher, M. J. MEK/ERK signaling pathway regulates the expression of Bcl-2, Bcl-X(L), and Mcl-1 and promotes survival of human pancreatic cancer cells / M. J. Boucher, J. Morisset, P. H. Vachon [et al.] // *J. Cell Biochem.* – 2000. – Vol. 79, № 3. – P. 355-369. – doi: 10.1002/1097-4644(20001201)79:3<355::AID-JCB20>3.0.CO;2-0
70. Bowery N. G. GABA B receptor pharmacology / N. G. Bowery // *Annual review of pharmacology and toxicology.* – 1993. – Vol. 33. – N 1. – P. 109-147. – doi:10.1146/annurev.pa.33.040193.000545
71. Bowery, N. G. Baclofen: Therapeutic Use and Potential of the Prototypic GABAB Receptor Agonist / N. G. Bowery // *GABAB Receptor. The Receptors.* – 2016. – Vol. 29. – P. 45-61. doi: 10.1007/978-3-319-46044-4_17

72. Bowman, A. Intrathecal baclofen toxicity in a patient with acute kidney injury / A. Bowman, R. Ayyangar, I. Gonzales [et al.] // *J. Pediatr. Rehabil. Med.* – 2019. – Vol. 12. – N 3. – P. 313–315. – doi: 10.3233/PRM-180598
73. Braillon, A. Baclofen and the “first do not harm” motto: a new French paradox? / A. Braillon, F. Naudet // *Clinical Toxicology.* – 2018. – Vol. 56. – N 4. – P. 307-308. – doi:10.1080/15563650.2017.1366501
74. Brown, J. M. The unique physiology of solid tumors: opportunities (and problems) for cancer therapy / J. M. Brown, A. J. Giaccia // *Cancer Res.* – 1998. – Vol. 58. – N 7. – P. 1408-1416.
75. Buizer, A. I. Effect of continuous intrathecal baclofen therapy in children: a systematic review / A. I. Buizer, B. H. M. Martens, C. Grandbois van Ravenhorst [et al.] // *Dev. Med. Child. Neurol.* – 2019. – Vol. 61. – N 2. – P. 128-134. – doi:10.1111/dmcn.14005
76. Bunn, H. F. Oxygen sensing and molecular adaptation to hypoxia / H. F. Bunn, R.O. Poyton // *Physiol. Rev.* – 1996. – Vol. 76. – N 3. – P. 1-86. – doi: : 10.1152/physrev.1996.76.3.839
77. Cacoub, P. Endothelin-1 in pulmonary hypertension / P. Cacoub, R. Dorent, P. Nataf [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 1993. – Vol. 329. – N 26. –P. 1967-1968. – doi: 10.1056/NEJM199312233292618
78. Cardoso, A. Cardiac arrest due to baclofen withdrawal syndrome / A. Cardoso, C. Quintaneiro, H. Seabra [et al.] // *BMJ Case Reports.* – 2014. – P. bcr2014204322. – doi: 10.1136/bcr-2014-204322
79. Carmeliet, P. Angiogenesis in health and disease / P. Carmeliet // *Nat. Med.* – 2003. – Vol. 9. – N 6. – P. 653-660. – doi: 10.1038/nm0603-653.
80. Carter, L. P. Behavioral analyses of GHB: Receptor mechanisms / L. P. Carter, W. Koek, C. P. France // *Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 121. – N 1. – P. 100–114. – doi: 10.1016/j.pharmthera.2008.10.003
81. Chalifoux, J. R. GABAB receptors modulate NMDA receptor calcium signals in dendritic spines / J. R. Chalifoux, A. G. Carter // *Journal of Neuroscience.* – 2010. – Vol. 66. – N 1. – P. 101-113. – doi: 10.1016/j.neuron.2010.03.012

82. Chandel, N. S. Reactive oxygen species generated at mitochondrial complex III stabilize hypoxia-inducible factor-1 α during hypoxia / N. S. Chandel, D. S. McClintock, C. E. Feliciano [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – N 33. – P. 25130-25138. – doi: 10.1074/jbc.M001914200
83. Chandel, N.S. Mitochondrial regulation of oxygen sensing / N.S. Chandel // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2010. – Vol. 661. – P. 339-354. – doi: 10.1007/978-1-60761-500-2_22
84. Chao, D. T. BCL-2 family: regulators of cell death / D. T. Chao, S. J. Korsmeyer // *Annu. Rev. Immunol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 395-419. – doi: 10.1146/annurev.immunol.16.1.395
85. Chapman, R. W. GABAB receptors in the lung / R. W. Chapman, J. A. Hey, C. A. Rizzo [et al.] // *Trends Pharmacol. Sci.* – 1993. – Vol. 14. – N 1. – P. 26-29. – doi: 10.1016/0165-6147(93)90110-6
86. Charifou, Y. Baclofen intoxication cases in an intensive care unit / Y. Charifou, O. Martinet, J. Jabot [et al.] // *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* – 2016. – Vol. 35. – N 2. – P. 169-170. – doi: 10.1016/j.accpm.2015.10.003
87. Chartier, M. Baclofen-induced encephalopathy in overdose - Modeling of the electroencephalographic effect/concentration relationships and contribution of tolerance in the rat / M. Chartier, I. Malissin, S. Tannous [et al.] // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2018. – Vol. 86. – P. 131-139. – doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.05.016
88. Chen, W. MUC1: structure, function, and clinic applications in epithelial cancers / W. Chen, Z. Zhang, S. Zhang [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22. – N 12 – P. 6567. – doi: 10.3390/ijms22126567
89. Chen, L. Enantioseparation and mechanism study on baclofen by capillary electrophoresis and molecular modeling / L. Chen, X. Li, T. Tian [et al.] // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2023. – Vol. 229. – P. 115371. – doi: 10.1016/j.jpba.2023.115371
90. Cheong, M. Prevalence and risk factors of baclofen neurotoxicity in patients with severely impaired renal function / M. Cheong, , J. Lee, T. Y. Lee [et al.] //

- Nefrología (English Edition). – 2020. – Vol. 40. – P. 543-551. – doi: 10.1016/j.nefro.2020.03.004
91. Chern, T. L. Flumazenil-induced seizure accompanying benzodiazepine and baclofen intoxication / T. L. Chern, A. Kwan // *Am. J. Emerg. Med.* – 1996. – Vol. 14. – N 2 – P. 231-232. – doi: 10.1016/S0735-6757(96)90140-0
92. Chipuk, J. E. Direct activation of Bax by p53 mediates mitochondrial membrane permeabilization and apoptosis / J.E. Chipuk, T. Kuwana, L. Bouchier-Hayes [et al.] // *Science*. – 2004. – Vol. 303. – N 5660. – P. 1010-1014. – doi: 10.1126/science.1092734
93. Chou, R. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review / R. Chou, K. Peterson, M. Helfand // *J. Pain Symptom Manage.* - 2004. - Vol. 28. – N 2. - P. 140-175. – doi: 10.1016/j.jpainsymman.2004.05.002
94. Cimmino, A. miR-15a and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2 / A. Cimmino, G. A. Calin, M. Fabbri // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2005. – Vol. 102. – N 39. – P. 13944-13949. – doi: 10.1073/pnas.0506654102
95. Clark, H. Surfactant protein D reduces alveolar macrophage apoptosis in vivo / H. Clark, N. Palaniyar, P. Strong [et al.] // *J. Immunol.* – 2002. – Vol. 169. – N 6. – P. 2892-2899. – doi: 10.4049/jimmunol.169.6.2892
96. Comenencia-Ortiz, E. Phosphorylation of GABAA receptors influences receptor trafficking and neurosteroid actions / Comenencia-Ortiz E., Moss S., Davies P. // *Psychopharmacology*. – 2014. – Vol. 231. – 3453–3465. – doi: 10.1007/s00213-014-3617-z
97. Cooney, G. Baclofen and the alcohol withdrawal syndrome-a short review / G. Cooney, M. Heydtmann, I. Smith // *Frontiers in Psychiatry*. – 2019. – Vol. 9. – P. 773. – doi: 10.3389/fpsy.2018.00773
98. Cope, D.K. Pulmonary capillary pressure: a review / Cope D.K., Grimbert F., Downey J.M., Taylor A.E. // *Crit. Care Med.* – 1992. – Vol. 20. – N7. – P. 1043-1056. doi: 10.1097/00003246-199207000-00024.

99. Corfield, A. P. Mucins and mucosal protection in the gastrointestinal tract / A. P. Corfield, N. Myerscough, R. Longman [et al.] // *Gut*. – 2000. – Vol. 47. – N 4. – P. 589-594. – doi: 10.1136/gut.47.4.589
100. Cory, S. The BCL2 family: regulators of the cellular life-or-death switch / S. Cory, J. M. Adams // *Nat. Rev. Cancer*. – 2002. – Vol. 2. – N 9. – P. 647-658. – doi: 10.1038/nrc883
101. Coulson, E. J. p75 neurotrophin receptor-mediated neuronal death is promoted by Bcl-2 and prevented by Bcl-xL / E. J. Coulson, K. Reid, G. L. Barrett [et al.] // *J. Biol. Chem*. – 1999. – Vol. 274. – N 23. – P. 16387-16391. – doi: 10.1074/jbc.274.23.16387
102. Creamer, M. Effect of intrathecal baclofen on pain and quality of life in poststroke spasticity: a randomized trial (SISTERS) / M. Creamer, G. Cloud, P. Kossmehl [et al.] // *Stroke*. – 2018. – Vol. 49. – N 9 – P. 2129-2137. – doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022255
103. Creamer, M. Intrathecal baclofen therapy versus conventional medical management for severe poststroke spasticity: results from a multicentre, randomised, controlled, open-label trial (SISTERS) / M. Creamer, G. Cloud, P. Kossmehl [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2018. – Vol. 89. – N 6. – P. 642-650. – doi: 10.1136/jnnp-2017-317021
104. Crouch, E. C. Collectins and pulmonary host defense / E. C. Crouch // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. – 1998. – Vol. 19. – N 2. – P. 177-201. – doi: 10.1165/ajrcmb.19.2.140
105. Crouch, E. C. Surfactant protein-D and pulmonary host defense / E. C. Crouch // *Respir*. – 2000. – Vol. 1. – N 1. – P. 98-103. – doi: 10.1186/rr19
106. Crouch, E. Molecular structure of pulmonary surfactant protein D (SP-D) / E. Crouch, A. Persson, D. Chang [et al.] // *The Journal of Biological Chemistry*. – 1994. – Vol. 269. – P. 17311-17319.
107. Czabotar, P. E. Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy / P. E. Czabotar, G. Lessene, A. Strasser

- [et al.] // *Nat. Rev. Moll. Cell Biol.* – 2013. – Vol. 15. – N 1. – P. 49-63. – doi: 10.1038/nrm3722
108. Czuczwar, M. Evaluation of interaction between valproate and baclofen in the formalin test in mice / M. Czuczwar, J. Kiś, M. Swiader [et al.] // *Pol J Pharmacol.* – 2001. – Vol. 53. – N 1. – P. 51-54
109. Datta S. R. Akt phosphorylation of BAD couples survival signals to the cell-intrinsic death machinery / S. R. Datta, H. Dudek, X. Tao [et al.] // *Cell.* – 1997. – Vol. 91. – N 2. – P. 231-241. – doi: 10.1016/s0092-8674(00)80405-5
110. De Backer, D. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy / D. De Backer, K. Donadello, F. S. Taccone [et al.] // *Ann. Intensive Care.* – 2011. – Vol. 1. – N 1. – P. 27. – doi:10.1186/2110-5820-1-27
111. de Marcellus, C. Report of severe accidental baclofen intoxication in a healthy 4-year-old boy and review of the literature / C. de Marcellus, S. le Bot, X. Decleves [et al.] // *Arch. Pediatr.* – 2019. – Vol. 26. – N 8. – P. 475-478. – doi: 10.1016/j.arcped.2019.10.003
112. de Sousa, N. Acute baclofen administration promotes functional recovery after spinal cord injury / N. de Sousa, A. G. Pinho, S. Monteiro [et al.] // *Spine J.* – 2023. – Vol. 23. – N 3. – P. 379-391. – doi: 10.1016/j.spinee.2022.09.007
113. de Sousa, N. Role of Baclofen in Modulating Spasticity and Neuroprotection in Spinal Cord Injury / N. de Sousa, D. Santos, S. Monteiro [et al.] // *Journal of Neurotrauma.* – 2022. – Vol. 39. – N 3-4. – P. 249-258. – doi: 10.1089/neu.2020.7591
114. De Tanti, A. Management of intrathecal baclofen therapy for severe acquired brain injury: consensus and recommendations for good clinical practice / A. De Tanti, F. Scarponi, M. Bertoni [et al.] // *Journal of the Neurological Sciences.* – 2017. – Vol. 38. – N 8. – P. 1429-1435. – doi: 10.1007/s10072-017-2972-z
115. de Witte, L. D. Aggression and Restlessness Following Baclofen Overdose: The Narrow Line Between Intoxication and Withdrawal Symptoms / L. D. de

- Witte, D. Dekker, J. Veraart [et al.] // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 2016. – Vol. 160. – P. A9604.
116. Della Rocca, Y. Hypoxia: molecular pathophysiological mechanisms in human disease / Y. Della Rocca, L. Fonticoli, T. S. Rajan [et al.] // *J. Physiol Biochem.* 2022. – Vol. 8. – N 4. – P. 739-752. – doi: 10.1007/s13105-022-00912-6
117. Dhiman, B. Novel analytical approach for baclofen quantification in rodent plasma / B. Dhiman, M. Yadav, S. Satija [et al.] // *Biomed. Chromatogr.* – 2024. – Vol. 39. – N 1. – P. e6038. – doi: 10.1002/bmc.6038
118. Dias, L. S. Role of hemodialysis in baclofen overdose with normal renal function / L. S. Dias, G. Vivek, M. Manthappa [et al.] // *Indian J. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 43. – N 3. – P. 722–723. – doi: 10.4103/0253-7613.89835
119. Dinarello, C. A. Proinflammatory cytokines / C. A. Dinarello // *Chest.* – 2000. – Vol. 118. – N 2. – P. 503-508. – doi: 10.1378/chest.118.2.503
120. Dixit, D. Management of acute alcohol withdrawal syndrome in critically ill patients / D. Dixit, J. Endicott, L. Burry [et al.] // *Pharmacotherapy.* – 2016. – Vol. 36. – N 7. – P. 797-822. – doi: 10.1002/phar.1770
121. Dong, Q. Degradation of surfactant protein D by alveolar macrophag / Q. Dong, J. R. Wright // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 274. – N 1. – L97-105. – doi: 10.1152/ajplung.1998.274.1.L97
122. Dressler, D. Intrathecal baclofen therapy in Germany: proceedings of the IAB-interdisciplinary working group for movement disorders consensus meeting / D. Dressler, S. Berweck, A Chatzikalfas [et al.] // *Journal of Neural Transmission.* – 2015. – Vol. 122. – N 11. – C. 1573-1579. – doi: 10.1007/s00702-015-1425-1
123. Dunwiddie, T. V. The role and regulation of adenosine in the central nervous system / T. V. Dunwiddie, S. A. Masino // *Annu. Rev. Neurosci.* – 2001. – Vol. 24. – N 1. – P. 31-55. – doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.31
124. Dykstra, D. Intrathecal baclofen in the treatment of spasticity / D. Dykstra, M. Stuckey, L. DesLauriers [et al.] // *Acta Neurochirurgica Supplement.* – 2007. – Vol. 97. – N 1. – P. 163-171. – doi: 10.1007/978-3-211-33079-1_22

125. Echeverry-Alzate, V. Is R(+)-Baclofen the best option for the future of baclofen in alcohol dependence pharmacotherapy? Insights from the preclinical side / V. Echeverry-Alzate, J. Jeanblanc, P. Sauton [et al.] // *Addict. Biol.* – 2021. – Vol. 26. – N 2. – P. e12892. – doi: 10.1111/adb.12892
126. Ehret, C. J. Baclofen for hiccups: a large mixed methods multisite study / C. J. Ehret, N. Martin, A. Jatoi // *BMJ Support Palliat. Care.* – 2024. – Vol. 13. – N 3. – P. e1405-e1408. – doi: 10.1136/spcare-2022-003764
127. Elmore, S. Apoptosis: a review of programmed cell death / S. Elmore // *Toxicol. Pathol.* – 2007. – Vol. 35. – N 4. – P. 495-516. – doi: 10.1080/01926230701320337
128. Entreprises Importfab Inc, Ozobax™ (baclofen) oral solution [package insert] // U.S. Food and Drug Administration. – 2023.
129. Ertzgaard, P. Efficacy and safety of oral baclofen in the management of spasticity: a rationale for intrathecal baclofen / P. Ertzgaard, C. Campo, A. Calabrese // *J. Rehabil. Med.* – 2017. – Vol. 49. – N 3. – P. 193-203. – doi: 10.2340/16501977-2211
130. Esmon, C. T. The interactions between inflammation and coagulation / C. T. Esmon // *Br. J. Haematol.* – 2005. – Vol. 131. – N 4. – P. 417-430. – doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05753.x
131. Evenseth, L. S. M. The GABAB receptor-structure, ligand binding and drug development / L. S. M. Evenseth, M. Gabrielsen, I. Sylte // *Molecules.* – 2020. – Vol. 25. – N 13. – P. 3093. – doi: 10.3390/molecules25133093
132. Farhat, S. Coma with absent brainstem reflexes and a burst suppression on EEG secondary to baclofen toxicity / S. Farhat, T. E. Halabi, A. Makki [et al.] // *Frontiers in Neurology.* – 2020. – Vol. 11. – P. 404. – doi: 10.3389/fneur.2020.00404
133. Ferrara, N. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration / N. Ferrara, L. Damico, N. Shams [et al.] // *Retina.* – 2006. – Vol. 26. – N 10. – P. 859-870. – doi: 10.1097/01.iae.0000242842.14624.e7

134. Ferrara, N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis / N. Ferrara // *Kidney Int.* – 1999. – Vol. 56. – N 3. – 794-814. – doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00610.x
135. Ferrara, N. The biology of VEGF and its receptors / N. Ferrara, H. P. Gerber, J. LeCouter // *Nat. Med.* – 2003. – Vol. 9. – N 6. – P. 669-676. – doi: 10.1038/nm0603-669
136. Ferrara, N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress / N. Ferrara // *Endocr. Rev.* – 2004. – Vol. 25. – N 4. – P. 581-611. – doi: 10.1210/er.2003-0027
137. Follett, K. A. A prospective study of catheter-related complications of intrathecal drug delivery systems / K. A. Follett, C. P. Naumann // *Journal of Pain and Symptom Management.* – 2000. – Vol. 19. – N 3. – C. 209-215. – doi: 10.1016/s0885-3924(99)00153-0
138. Franchini, K. Autonomic control of cardiac function / K. Franchini, A. Cowley // In book: *Primer on the Autonomic Nervous System*, 2004. – P. 134-138.
139. Franchitto, N. Focusing solely on the effect of the medication without taking a holistic view of the patient does not seem very constructive / N. Franchitto, L. De Haro, F. Pélissier // *Clin. Toxicol. (Phila).* – 2018. – Vol. 56. – N 4. – P. 309. – doi: 10.1080/15563650.2017.1373781
140. Fromm, G. H. Baclofen as an adjuvant analgesic / G. H. Fromm // *J Pain Symptom Manage.* – 1994. – Vol. 9. – N 8. – P. 500-509. – doi: 10.1016/0885-3924(94)90111-2
141. Furr-Stimming, E. Spasticity and intrathecal baclofen / E. Furr-Stimming, A. M. Boyle, M. C. Schiess // *Semin. Neurol.* – 2014. – Vol. 34. – N 5. – P. 591–596. – doi: 10.1055/s-0034-1396012.
142. Gal, O. Clinical Outcome assessments for spasticity: review, critique, and recommendations / O. Gal, M. Baude, T. Deltombe [et al.] // *Mov. Disord.* – 2025. – Vol. 40. – N 1. – P. 22-43. – doi: 10.1002/mds.30062

143. Gavathiotis, E. BAX activation is initiated at a novel interaction site / E. Gavathiotis, M. Suzuki, M. L. Davis, [et al.] // *Nature*. – 2008. – Vol. 455. – N 7216. – P. 1076-1081. – doi: 10.1038/nature07396
144. Gendler, S.J. MUC1, the renaissance molecule / S. J. Gendler // *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. – 2001. – Vol. 6. – N 3. – P. 339-354. – doi: 10.1023/a:1011379725811
145. Geunes-Boyer, S. Surfactant protein D binding to *Aspergillus fumigatus* hyphae is calcineurin-sensitive / S. Geunes-Boyer, J. Heitman, J. R. Wright [et al.] // *Med. Mycol.* – 2010. – Vol. 48. – N 4. – P. 580-588. – doi: 10.3109/13693780903401682
146. Ghannoum, M. Recommendations from the EXTRIP workgroup on extracorporeal treatment for baclofen poisoning / M. Ghannoum, I. Berling, V. Lavergne [et al.] // *Kidney Int.* – 2021. – Vol. 100. – N 4. – P. 720-736. – doi: 10.1016/j.kint.2021.07.014
147. Gilmore, T. D. Introduction to NF- κ B: players, pathways, perspectives / T. D. Gilmore // *Oncogene*. – 2006. – Vol. 25. – N 51. – P. 6680-6684. – doi: 10.1038/sj.onc.1209954
148. Girish, K. A randomized, open-label, standard controlled, parallel group study of efficacy and safety of baclofen, and chlordiazepoxide in uncomplicated alcohol withdrawal syndrome / K. A. Girish, K. V. Reddy, L. V. Pandit [et al.] // *Biomed. J.* – 2016. – Vol. 39. – N 1. – P. 72-80. – doi: 10.1016/j.bj.2015.09.002
149. Grana, E. Intrathecal baclofen as an effective treatment for generalized dystonia in Wilson's disease / E. Grana, L. Peschi, S. Carda // *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* – 2023. – Vol. 59. – N 5. – P. 653-655. – doi: 10.23736/S1973-9087.23.07960-1
150. Green, D. R. Mitochondria and apoptosis / D. R. Green, J. C. Reed // *Science*. – 1998. – Vol. 281. – N 5381. – P. 1309-1312. – doi: 10.1126/science.281.5381.1309

151. Groneberg, D. A. Expression of MUC5AC and MUC5B mucins in normal and cystic fibrosis lung / D. A. Groneberg, , P. R. Eynott, T. Oates [et al.] // *Respir. Med.* – 2002. – Vol. 96. – N 2. – P. 81-86. – doi: 10.1053/rmed.2001.1221
152. Gunnarsson, S. Dosing patterns in treatment of disabling spasticity with intrathecal baclofen / S. Gunnarsson, D. Lemming, S. Alehagen [et al.] // *Rehabil. Nurs.* – 2021. – Vol. 46. – N 6. – P. 315–322. – doi: 10.1097/RNJ.0000000000000323
153. Gunnarsson, S. Patients' Expectations before initiation of intrathecal baclofen treatment: a longitudinal study with 1-year follow-up / S. Gunnarsson, D. Lemming, S. Alehagen [et al.] // *J. Rehabil. Med.* – 2023. – Vol. 55. – P. jrm00371. – doi: 10.2340/jrm.v55.3424
154. Guo, R. F. Role of C5a in inflammatory responses / R. F. Guo, P. A. Ward // *Annu. Rev. Immunol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 821-852. – doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115835
155. Gupta, R. K. Surfactant Protein-D / R. K. Gupta, A. Gupta // *Animal Lectins: Form, Function and Clinical Applications.* – Vienna: Springer, 2012. – P. 301-311. doi: 10.1007/978-3-7091-1065-2
156. Habibian, S. Successful management of gamma-hydroxybutyrate (GHB) withdrawal using baclofen as a standalone therapy: a case report / S. Habibian, , K. Ahamad, M. McLean [et al.] // *J. Addict. Med.* – 2019. – Vol. 13. – N 5. – P. 415–417. – doi: 10.1097/ADM.0000000000000514
157. Hall, J.E. Guyton and Hall textbook of medical physiology / J.E. Hall. – 14th ed. – Philadelphia: Elsevier, 2020. – 1152 p.
158. Han, S. The Role of surfactant in lung disease and host defense against pulmonary infections / S. Han, R.K. Mallampalli // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2015. – Vol. 12. – N 5. – P. 765-774. – doi: 10.1513/AnnalsATS.201411-507FR
159. Haney, M. Effects of baclofen and mirtazapine on a laboratory model of marijuana withdrawal and relapse / M. Haney, C. L. Hart, S. K. Vosburg [et al.] // *Psychopharmacology (Berl).* – 2010. – Vol. 211. – N 2. – P. 233–244. – doi: 10.1007/s00213-010-1888-6

160. Hansen, C. R. Prolonged, severe intrathecal baclofen withdrawal syndrome: a case report / C. R. Hansen, J. L. Gooch, T. Such-Neibar // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2007. – Vol. 88. – N 11. – P. 1468-1471. – doi: 10.1016/j.apmr.2007.07.021
161. Harned, M. E. An introduction to trialing intrathecal baclofen in patients with hemiparetic spasticity: a description of 3 cases / M. E. Harned, S. S. Salles, J. S. Grider // *Pain Physician.* – 2011. – Vol. 14. – N 5. – P. 483-489.
162. Harris, A. Mucin gene expression during differentiation of human airway epithelia in vitro / A. Harris // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology.* – 1999. – Vol. 20. – P. 595-604. – doi: 10.1165/ajrcmb.20.4.3442
163. Hatok, J. Bcl-2 family proteins: master regulators of cell survival / J. Hatok, P. Racay // *Biomolecular Concepts.* – 2016. – Vol. 7. – N 4. – P. 259-270. – doi: 10.1515/bmc-2016-0015
164. Hayes, J. D. The Nrf2 regulatory network provides an interface between redox biology and cancer // J. D. Hayes, A. T. Dinkova-Kostova / *Trends Biochem. Sci.* – 2014. – Vol. 39. – P. 199-218. – doi: 10.1016/j.tibs.2014.02.002
165. He, Q. Simultaneous quantitation of S(+)- and R(-)-baclofen and its metabolite in human plasma and cerebrospinal fluid using LC-APCI-MS/MS: an application for clinical studies / Q. He, Y. S. Chhonker, M. J. McLaughlin [et al.] // *Molecules.* – 2020. – Vol. 25. – N 2. – P. 250. – doi: 10.3390/molecules25020250
166. Headrick, J. P. Adenosine and its receptors in the heart: regulation, retaliation and adaptation / J. P. Headrick, J. N. Peart, M. E. Reichelt [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2011. – Vol. 1808. – N 5. – P. 1413-1428. – doi: 10.1016/j.bbamem.2010.11.016
167. Heetla, H. W. A pharmacokinetic–pharmacodynamic model for intrathecal baclofen in patients with severe spasticity / H. W. Heetla, J. H. Proost, B. H. Molmans [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology.* – 2016. – Vol. 81. – N 1. – P. 101-112. – doi: 10.1111/bcp.12781

168. Hendry-Hofer, T. A. Review on ingested cyanide: risks, clinical presentation, diagnostics, and treatment challenges / T. A. Hendry-Hofer, P. C. Ng, A. E. Witeof [et al.] // *J. Med. Toxicol.* – 2019. – Vol. 15. – N 2. – P. 128-133. – doi: 10.1007/s13181-018-0688-y
169. Hewitt, R. Human MUC1 mucin: a potent glandular morphogen / R. Hewitt // *Journal of Pathology.* – 2001. – Vol. 194. – P. 373-383. – doi: 10.1002/1096-9896(200107)194:3<373::AID-PATH898>3.0.CO;2-6
170. Hillaire, M. L. Pulmonary surfactant protein D in first-line innate defence against influenza A virus infections / M. L. Hillaire, H. P. Haagsman, A. D. M. E. Osterhaus [et al.] // *J. Innate Immun.* – 2013. – Vol. 5. – N 3. – P. 197-208. – doi: 10.1159/000346374
171. Hirama, N. Increased surfactant protein-D and foamy macrophages in smoking-induced mouse emphysema / N. Hirama, Y. Shibata, K. Otake [et al.] // *Respirology.* – 2007. – Vol. 12. – N 2. – P. 191-201. – doi: 10.1111/j.1440-1843.2006.01009.x
172. Hleihil, M. Sustained baclofen-induced activation of GABA B receptors after cerebral ischemia restores receptor expression and function and limits progressing loss of neurons / M. Hleihil,, M. Vaas, M. A. Bhat [et al.] // *Front. Mol. Neurosci.* – 2021. – Vol. 14. – P. 726133. – doi: 10.3389/fnmol.2021.726133
173. Hochachka, P. W. Mechanism, origin, and evolution of anoxia tolerance in animals / P. W. Hochachka, P. L. Lutz // *Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol.* – 2001. – Vol. 130. – N 4. – P. 435-459. – doi: 10.1016/s1096-4959(01)00408-0
174. Hollingsworth, M. A. Mucins in cancer: protection and signaling / M.A. Hollingsworth, B. J. Swanson // *Nature Reviews Cancer.* – 2004. – Vol. 4. – N 1 – P. 45-60. – doi: 10.1038/nrc1251
175. Hon, A. J. Spasticity management after spinal cord injury / A. J. Hon, P. Kraus // *Curr. Phys. Med. Rehabil Rep.* – 2020. – Vol. 8 (1-2). – P. 1-13.

176. Hou, X. Role of surfactant protein-D in ocular bacterial infection / X. Hou, X. Zhang, Z. Zhang // *Int. Ophthalmol.* – 2022. – Vol. 42. – P. 3611-3623. – doi: 10.1007/s10792-022-02354-x
177. Houck, K. A. The vascular endothelial growth factor family: identification of a fourth molecular species and characterization of alternative splicing of RNA / K. A. Houck, N. Ferrara, J. Winer [et al.] // *Mol. Endocrinol.* – 1991. – Vol. 5. – N 12. – P. 1806-1814. – doi: 10.1210/mend-5-12-1806
178. Hsieh, M. J. Treating baclofen overdose by hemodialysis / M. J. Hsieh, S.-C. Chen, T.-I. Weng [et al.] // *Am. J. Emerg. Med.* – 2012. – Vol. 30. – N 8. – P. 1654. – doi: 10.1016/j.ajem.2011.07.013
179. Hsu, Y. The frequency and magnitude of cerebrospinal fluid pulsations influence intrathecal drug distribution: key factors for interpatient variability / Y. Hsu, H. D. M. Hettiarachchi, D. C. Zhu [et al.] // *Anesthesia & Analgesia.* – 2012. – Vol. 115. – N 2. – P. 386-394. – doi: 10.1213/ANE.0b013e3182536211
180. Humbert, M. Pulmonary arterial hypertension in France: results of a national registry / M. Humbert, O. Sitbon, A. Chaouat [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 173. – N 9. – P. 1023-1030. – doi: 10.1164/rccm.200510-1668OC.
181. Hwang, Y. J. Baclofen and the risk of encephalopathy: a real-world, active-comparator cohort study / Y. J. Hwang, A. R. Chang, D. J. Brotman [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 2023. – Vol. 98. – N 5. – P. 676-688. – doi: 10.1016/j.mayocp.2022.11.004
182. Ibrahim L. The histologic effect of baclofen in rat's brain: an experimental study / L. Ibrahim, L. Al-Allaf, W. Al-Nuaimi // *Iraqi Journal of Pharmacy.* – 2021. – Vol. 17. – N 1. – P. 251-267. – doi: 10.33899/iph.2020.167598
183. Imerci, A. Identification of complications in paediatric cerebral palsy treated with intrathecal baclofen pump: a descriptive analysis of 15 years at one institution / A. Imerci, K. J. Rogers, C. Pargas [et al.] // *J. Child Orthop.* – 2019. – Vol. 13. – N 5. – P. 529-535. – doi: 10.1302/1863-2548.13.190112

184. Iqbal, M. Clinical presentations and treatment of baclofen toxicity and withdrawal: a systematic review / M. Iqbal, P. Modi, K. Sehgal [et al.] // *CNS Drugs*. – 2026. – Vol. 40. – 419–449. – doi: 10.1007/s40263-025-01254-9
185. Issa, S. Y. Baclofen systemic toxicity: experimental histopathological and biochemical study / S. Y. Issa, , E. M. Hafez, A. S. El-Banna [et al.] // *Hum. Exp. Toxicol.* – 2018. – Vol. 37. – N 4. – P. 431-441. – doi: 10.1177/0960327117712369
186. Iturriaga, R. Carotid body chemoreceptors, sympathetic neural activation, and cardiometabolic disease / R. Iturriaga, R. Del Rio, J. Idiaquez [et al.] // *Biological Research*. 2016. – Vol. 49. – Vol. 49. – P. 13. – doi: 10.1186/s40659-016-0073-8
187. Jacobs, N. Effectiveness and safety of cervical catheter tip placement in intrathecal baclofen treatment of spasticity: A systematic review / N. Jacobs, E. M. Maas, M. Brusse-Keizer [et al.] // *Journal of Rehabilitation Medicine*. – 2021. – Vol. 53. – N 7. – P. jrm00215. – doi: 10.2340/16501977-2857
188. Janssen, W. Surfactant proteins A and D suppress alveolar macrophage phagocytosis via interaction with SIRP α / W. Janssen, K. A. McPhillips, M. G. Dickinson [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2008. – Vol. 178. – P. 158-167. – doi: 10.1164/rccm.200711-1661OC.
189. Jiang, D. Regulation of lung injury and repair by Toll-like receptors and hyaluronan / D. Jiang, J. Liang, J. Fan [et al.] // *Nat. Med.* – 2005. – Vol. 11. – N 11. – P. 1173-1179. – doi: 10.1038/nm1315
190. Johansson, M .E. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria./ M. E. Johansson, M. Phillipson, J. Petersson [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. – 2008. – Vol. 105. – N 39. – P. e4065. – doi: 10.1073/pnas.0803124105
191. Kalinicheva, M. A. Expression of BAX and BCL-2 in bronchial epithelium in rat lungs in baclofen and baclofen ethanol poisoning / M. A. Kalinicheva, O. L. Romanova, M. L. Blagonravov [at al.] // *FEBS Open Bio*. – 2024. – Vol. 14. – N 2. – P. 437.

192. Kampman, K. M. New medications for the treatment of cocaine dependence / K. M. Kampman // *Psychiatry (Edgmont)*. – 2005. – Vol. 2. – N 12. – P. 44–48.
193. Kapil, V. Misuse of the c-aminobutyric acid analogues baclofen, gabapentin and pregabalin in the UK / V. Kapil, J. L. Green, M.-C. Le Lait [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 78. – N 1. – P. 190-191. – doi: 10.1111/bcp.12277
194. Karapetiantz, P. Informativité des forums de discussion français pour l'évaluation des effets indésirables du baclofène / P. Karapetiantz, A. Lillo-Le Louët, C. Bousquet // *Therapie*. – 2019. – Vol. 74. – N 6. – P. 569–578.
195. Katyal, R. Baclofen toxicity presenting as myoclonic status epilepticus / R. Katyal, , D. Samkutty, S. M. Muzammil [et al.] // *Neurol. Clin. Pract.* – 2019. – Vol. 9. – N 6. – P. 516-518. – doi: 10.1212/CPJ.0000000000000686
196. Kaye, A. D. Efficacy, indications, and safety of intrathecal baclofen pump: a narrative review / A. D. Kaye, S. Y. Cheon, M. H. Roque [et al.] // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2025. – Vol. 29. – N 1. – P. 9. – doi: 10.1007/s11916-024-01310-x
197. Keniche, A. Baclofen® as anti-craving agent against several addiction / A. Keniche, N. Keniche, M. El Amine Si Said [et al.] // *International Journal of Complementary & Alternative Medicine*. – 2017. – Vol. 9. – N 5. – P. 00312. – doi: 10.15406/ijcam.2017.09.00312.
198. Kent, C.N. Classics in chemical neuroscience: baclofen / C.N. Kent, C. Park, C.W. Lindsley // *ACS Chem. Neurosci.* – 2020. – Vol. 11. – N 12. – P. 1740-1755. – doi: 10.1021/acchemneuro.0c00254
199. Keogh, B. A. Alveolitis: the key to the interstitial lung disorders/ B.A. Keogh, R. G. Crystal // *Thorax*. – 1982. – Vol. 37. – N 1. – p. 1-10. – doi: 10.1136/thx.37.1.1
200. Kerbel, R. S. Tumor angiogenesis / R. S. Kerbel // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – N 19. – P. 2039-2049. – doi: 10.1056/NEJMra0706596
201. Khadzhieva, M. B. Pneumonia: host susceptibility and shared genetics with pulmonary function and other traits / M. B. Khadzhieva, A. N. Kuzovlev, L. E.

- Salnikova // *Clin. Exp. Immunol.* – 2019. – Vol. 198. – N 3. – P. 367-380. – doi: 10.1111/cei.13367
202. Kimoto, Y. Characteristics of changes in intrathecal baclofen dosage over time due to causative disease / Y. Kimoto, S. Oshino, N. Tani [et al.] // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. – 2023. – Vol. 63. – N 12. – P. 535-541. – doi: 10.2176/jns-nmc.2022-0359
203. Kishore, U. Surfactant proteins SP-A and SP-D: structure, function and receptors / U. Kishore, T. J. Greenhough, P. Waters [et al.] // *Molecular Immunology*. – 2006. – Vol. 43. – N 9. – P. 1293-1315. – doi: 10.1016/j.molimm.2005.08.004
204. Klaunig, J. E. Oxidative stress and oxidative damage in chemical carcinogenesis / J. E. Klaunig, Z. Wang, X. Pu [et al.] // *Archives of Toxicology*. – 2010. – Vol. – 254. – N 2. – P. 86-99. – doi: 10.1016/j.taap.2009.11.028
205. Koch, S. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors / S. Koch, L. Claesson-Welsh // *Clin. Cancer Res.* – 2012. – Vol. 2. – N 7. – P. a006502. – doi: 10.1101/cshperspect.a006502
206. Konno, D. Antiemetic effects of baclofen in a shrew model of postoperative nausea and vomiting: whole-transcriptome analysis in the nucleus of the solitary tract / D. Konno, S. Sugino, T. F. Shibata [et al.] // *CNS Neurosci Ther.* – 2022. – Vol. 28. – N 6. – P. 922–931. – doi: 10.1111/cns.13823
207. Kumar, P. Peripheral chemoreceptors: function and plasticity of the carotid body / P. Kumar, N.R. Prabhakar // *Compr. Physiol.* – 2012. – Vol. 2. – N 1. – P. 141-219. – doi: 10.1002/cphy.c100069
208. Kumar, V. Robbins and Cotran pathologic basis of disease / V. Kumar, A. K. Abbas, J. C. Aster // Elsevier Saunders. – 2015. – 9th ed.
209. Kumru, H. The long-term analgesic effect of intrathecal baclofen on neuropathic pain in patients with spinal cord injury / H. Kumru, S. Albu, M. Kofler [et al.] // *Neurologia*. – 2020. – Vol. 35. – N 9. – P. 679–681. – doi: 10.1016/j.nrl.2019.09.009

210. Kuo, C. Post-stroke spasticity: a review of epidemiology, pathophysiology, and treatments / C. Kuo, G. Hu // *Int. J. Gerontol.* – 2018. – Vol. 12. – N 4. – P. 280-284. – doi: 10.1016/j.ijge.2018.05.005
211. Laffey, J. G. Hypocapnia / J. G. Laffey, B. P. Kavanagh // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – N 1. – P. 43-53. – doi: 10.1056/NEJMra012457
212. Lahiri, S. Significance of peripheral chemoreceptor response and adaptation in the regulation of breathing / S. Lahiri, R. Gelfand, A. Mokashi [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1978. – Vol. 99. – P. 343-353. – doi: 10.1007/978-1-4613-4009-6_37
213. Leary, S. Intrathecal baclofen therapy improves functional intelligibility of speech in cerebral palsy / S. Leary, P. Gilpin, L. Lockley, [et al.]// *Clinical Rehabilitation.* – 2006. – Vol. 20. – N 3. – C. 228-231. – doi: 10.1191/0269215506cr940oa
214. Lee, J. W. Hypoxia-inducible factor (HIF-1)alpha: its protein stability and biological functions /J.W. Lee, S.-H. Bae, J.-W. Jeong // *Exp. Mol. Med.* – 2004. – Vol. 36. – N 1. – P. 1-12. – doi: 10.1038/emm.2004.1
215. Lee, V. R. Removal of baclofen with hemodialysis is negligible compared to intact kidney excretion in a pediatric overdose: a case report / V. R. Lee, R. M. Shively, M. K. Connolly [et al.] // *Clin. Toxicol. (Phila).* – 2021. – Vol. 59. – N 3. – P. 231–234. – doi: 10.1080/15563650.2020.1795188
216. Lee, W. L. Neutrophil activation and acute lung injury. /W. L. Lee , G. P. Downey // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2001. – Vol. 7. – N 1. – P. 1-7. – doi: 10.1097/00075198-200102000-00001
217. Léger, M. Baclofen self-poisoning in the era of changing indication: multicentric reports to a French poison control centre / M. Léger, M. Brunet, G. Le Roux [et al.] // *Alcohol Alcohol.* – 2017. – Vol. 52. – N 4. – P. 665-670. – doi: 10.1093/alcalc/agx072
218. Leung, N.Y. Baclofen overdose: defining the spectrum of toxicity / N.Y. Leung, I. M. Whyte, G. K. Isbister // *Emerg. Med. Australas.* – 2006. – Vol. 18. – N 1. – P. 77-82. – doi: 10.1111/j.1742-6723.2006.00805.x

219. LeVine, A.M. Surfactant protein A-deficient mice are susceptible to group B streptococcal infection / LeVine A.M., Bruno M.D., Huelsman K.M., Ross G.F., Whitsett J.A., Korfhagen T.R. // *J. Immunol.* 1997. – Vol. 158. – N9. – P.4336-4340. PMID: 9126996.
220. Li, D. Pattern recognition receptors in health and diseases / D. Li, M. Wu // *Signal Transduct Target Ther.* – 2021. – Vol. 6. – N 1. – Article number 291. – doi:10.1038/s41392-021-00687-0
221. Li, D. Anti-GABAB receptor encephalitis: clinical and laboratory characteristics, imaging, treatments and prognosis / D. Li, S. Zong, Y. Yao [et al.] // *Front. Immunol.* – 2024. – Vol. 15. – N 9.– P. 1442733. – doi: 10.3389/fimmu.2024.1442733
222. Li, P. Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade / P. Li, D. Nijhawan, I. Budihardjo [et al.] // *Cell.* – 1997. – Vol. 91. – N 4. – P. 479-89. – doi: 10.1016/s0092-8674(00)80434-1
223. Lillehoj E. P. Airway mucus: its components and function / E. P. Lillehoj, K. C. Kim // *Arch. Pharm. Res.* – 2002. – Vol. 25. – N 6. – P. 770-780. – doi: 10.1007/BF02976990.
224. Linden, S. K. MUC1 limits *Helicobacter pylori* infection both by steric hindrance and by acting as a releasable decoy / S. K. Linden, Y. H. Sheng, A. L. Every [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2009. – Vol. 10. – N 5. – e1000617. – doi: 10.1371/journal.ppat.1000617
225. Lipscomb, D. J. Baclofen overdose / D. J. Lipscomb, T. J. Meredith // *Postgrad. Med. J.* 1980. – Vol. 56. – N 652. – P. 108-109. – doi: 10.1136/pgmj.56.652.108
226. Lipton, S. A. Ischemic cell death in brain neurons / S. A. Lipton // *Physiol. Rev.* – 1999. – Vol. 79. – N 4. – P. 1431-1568. – doi: 10.1152/physrev.1999.79.4.1431
227. Liu, P. Activation of GABAB Receptor Suppresses Diabetic Neuropathic Pain through Toll-Like Receptor 4 Signaling Pathway in the Spinal Dorsal Horn /

- P. Liu, H.-B. Yuan, S. Zhao [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2018. –P. 6016272. – doi: 10.1155/2018/6016272.
228. Logge, W. B. Baclofen modulates cardiovascular responses to appetitive cues in treatment-seeking alcohol use disorder individuals / W. B. Logge, A. J. Baillie, P. S. Haber [et al.] // *Hum. Psychopharmacol.* – 2020. – Vol. 35. – N 2. – P. e2722. – doi: 10.1002/hup.2722
229. Lomonosova, E. BH3-only proteins in apoptosis and beyond: an overview / E. Lomonosova, G. Chinnadurai // *Oncogene*. – 2008. – Vol. 27. – Suppl. 1. – P S2-S19. – doi: 10.1038/onc.2009.39.
230. Lushchak, V.I. Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions / V.I. Lushchak // *Journal of Amino Acids*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 736837. – doi: 10.1155/2012/736837
231. Mahdavinab, S. M. Baclofen as an adjuvant therapy for autism: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / S. M. Mahdavinab, A. Saghadzadeh, N. Motamed-Gorji [et al.] // *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*. – 2019. – Vol. 28. – N 12. – P. 1619-1628. – doi: 10.1007/s00787-019-01333-5
232. Maiuri, M.C. Functional and physical interaction between Bcl-X(L) and a BH3-like domain in Beclin-1 / Maiuri M.C., Le Toumelin G., Criollo A., Rain J.C., Gautier F., Juin P., Tasdemir E., Pierron G., Troulinaki K., Tavernarakis N., Hickman J.A., Geneste O., Kroemer G. // *EMBO J*. – 2007. – Vol. 26. – N10. –P. 2527-2539. doi: 10.1038/sj.emboj.7601689
233. Majeed, N. Multifaceted Roles of Bcl-2 Family Proteins: Regulatory Roles in Apoptosis, Physiological Functions, and Therapeutic Potential / N. Majeed, A. A. Salam, S. R. Farhan [et al.] // *Current. Medical Science*. – 2025. – Vol. 45. – N 6. – P. 1319-1335. – doi: 10.1007/s11596-025-00124-1.
234. Malaeb, D. Therapeutic approaches for the treatment of pulmonary hypertension /D. Malaeb, F. Sakr, M. Dabbous // *Int. J. Pharm.* – 2013. – Vol. 3. – N 3. – P. 436-441.

235. Marik, P. E. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia / P. E. Marik // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – N 9. – P. 665-671. – doi: 10.1056/NEJM200103013440908
236. Martinez-Corral, I. Blockade of VEGF-C signaling inhibits lymphatic malformations driven by oncogenic PIK3CA mutation / I. Martinez-Corral, Y. Zhang, M. Petkova [et al.] // *Nat Commun.* – 2020. – Vol. 11. – Article number 2869. – doi: 10.1038/s41467-020-16496-y
237. Masrour, M. Intrathecal baclofen efficacy for managing motor function and spasticity severity in patients with cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis / M. Masrour, A. Zare, A. Presedo [et al.] // *BMC Neurol.* – 2024. – Vol. 24. – N 1. – P. 143. – doi: 10.1186/s12883-024-03647-7
238. Mathur, S. N. Long-term intrathecal baclofen: outcomes after more than 10 years of treatment / S. N. Mathur, S. K. Chu, Z. McCormick [et al.] // *PM&R.* – 2014. – Vol. 6. – N 6. – P. 506-513.e1. – doi: 10.1016/j.pmrj.2013.12.005
239. Matthay, M. A. Acute respiratory distress syndrome / M A. Matthay, R. L. Zemans, G. A. Zimmerman [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2012. – Vol. 5. – N 1. – P. 18. – doi: 10.1038/s41572-019-0069-0
240. Matuschak G. M. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: pathophysiology and treatment / G.M. Matuschak, A. J. Lechner // *Mo Med.* – 2010. – Vol. 107. – N 4. – P. 252-258.
241. Maxwell, P. H. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis / P. H. Maxwell, M. S. Wiesener, G. W. Chang [et al.] // *Nature.* – 1999. – Vol. 399. – N 6733. – P. 271-275. – doi:10.1038/20459
242. McCormack, F. X. The structure and function of surfactant protein-A / F. X. McCormack // *Chest.* – 1997. – Vol. 111. – P. 114S-119S. – doi: 10.1378/chest.111.6_supplement.114s
243. McKelvey, L. Nerve growth factor-mediated regulation of pain signalling and proposed new intervention strategies in clinical pain management / L.

- McKelvey, G. D. Shorten, G. W. O'Keefe // *J. Neurochem.* 2013. – Vol. 124. – N 3. – P. 276-289. – doi:10.1111/jnc.12093
244. McMahon, G. VEGF receptor signaling in tumor angiogenesis /G. McMahon // *Oncologist.* – 2000. – Vol. 5 Suppl 1. – 3-10. – doi: 10.1634/theoncologist.5-suppl_1-3
245. Mezler, M. Cloning and functional expression of GABA(B) receptors from *Drosophila* / M. Mezler, T. Müller, K. Raming // *Eur. J. Neurosci.* – 2001. – Vol. 13. – N 3. – P. 477–486. – doi: 10.1046/j.1460-9568.2001.01410.x
246. Minozzi, S. Baclofen for alcohol use disorder / S. Minozzi, R. Saulle, S. Rösner // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018. – Vol. 11. – N 11. – P. CD012557. – doi: 10.1002/14651858.CD012557.pub2
247. Mitsuboshi, S. Association between baclofen and respiratory depression in patients with chronic kidney disease / S. Mitsuboshi // *J. Clin. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 61. – N 6. – P. 836–837. – doi: 10.1002/jcph.1843
248. Moffat, A. C. Clarke's analysis of drugs and poisons: in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material / A. C. Moffat, M. D. Osselton, B. Widdop (eds.) // London: Pharmaceutical Press. – 2011; edited 2020. – ISBN: 0-853-69473-7.
249. Mohammed, I. Intrathecal baclofen withdrawal syndrome- a life-threatening complication of baclofen pump: a case report / I. Mohammed, A. Hussain // *BMC Clin. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 4. – P. 6. – doi: 10.1186/1472-6904-4-6
250. Mohon, R. T. Sleep-related breathing disorders associated with intrathecal baclofen therapy to treat patients with cerebral palsy: A cohort study and discussion / R.T. Mohon, K. Sawyer, K. Pickett [et al.] // *NeuroRehabilitation.* – 2021. – Vol. 48. – N 4. – P. 481–491. – doi: 10.3233/NRE-210012
251. Moroz, V. Acute respiratory distress syndrome: new classification./V. Moroz, A. Goloubev, A. N. Kuzovlev // *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2010. – Vol. 14. – N. 1. – P. 46. – doi: 10.1177/1089253210364249

252. Morrison, S.F. Central Mechanisms for Thermoregulation / Morrison S.F., Nakamura K. // *Annu. Rev. Physiol.* – 2019. – Vol. 81. – P. 285-308. doi: 10.1146/annurev-physiol-020518-114546.
253. Motta, F. Analysis of complications in 430 consecutive pediatric patients treated with intrathecal baclofen therapy: 14-year experience / F. Motta, C. E. Antonello // *J. Neurosurg. Pediatr.* – 2014. – Vol. 13. – N 3. – P. 301-306. – doi: 10.3171/2013.11.PEDS13253
254. Motta, F. The use of intrathecal baclofen pump implants in children and adolescents: safety and complications in 200 consecutive cases / F. Motta, V. Buonaguro, C. Stignani // *Journal of Neurosurgery.* – 2007. – Vol. 107. – N 1. – P. 32-35. – doi: 10.3171/PED-07/07/032
255. Mowry, J. B. 2014 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 32nd Annual Report / J. B. Mowry, D. A. Spyker, D. E. Brooks [et al.] // *Clinical Toxicology (Philadelphia).* – 2015. – Vol. 53. – N 10. – P. 962-1147. – doi: 10.3109/15563650.2015.1102927
256. Muanda, F. T. Association of baclofen with encephalopathy in patients with chronic kidney disease / F. T. Muanda, M. A. Weir, L. Bathini [et al.] // *JAMA.* – 2019. – Vol. 322. – N 20. – P. 1987-1995. – doi:10.1001/jama.2019.17725
257. Müller, C. A. High-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence (BACLAD study): a randomized, placebo-controlled trial/ C. A. Müller, O. Geisel, P. Pelz [et al.] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2015. – Vol. 25. – N 8. – P. 1167–1177. – doi:10.1016/j.euroneuro.2015.04.002
258. Nahar, A. Baclofen overdose presenting as psychosis with catatonia / A. Nahar, , M. S. S. Reddy, B. A. Subramaniyam [et al.] // *Indian J. Psychol. Med.* – 2017. – Vol. 39. – N 5. – P. 695-697. – doi: 10.4103/IJPSYM.IJPSYM_291_17
259. Nath, S. MUC1: a multifaceted oncoprotein with a key role in cancer progression / S. Nath, P. Mukherjee // *Trends in Molecular Medicine.* – 2014. – Vol. 20. – N 6. – P. 332-342. – doi: 10.1016/j.molmed.2014.02.007

260. Nattie, E. E. Central chemoreceptors: locations and functions / E. E. Nattie, A. Li // *Compr. Physiol.* – 2012. – Vol. 2. – N 1. – P. 221-254. – doi: 10.1002/cphy.c100083
261. Navarrete-Opazo, A. A. Effectiveness of oral baclofen in the treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy / A. A. Navarrete-Opazo, W. Gonzalez, P. Nahuelhual // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2016. – Vol. 97. – N 4. – P. 604–618. – doi: 10.1016/j.apmr.2015.08.417
262. Ness, T. J. Systemic and intrathecal baclofen produce bladder antinociception in rats / T. J. Ness, A. Randich, X. Su [et al.] // *BMC Urol.* – 2021. – Vol. 21. – N 1. – P. 139. – doi: 10.1186/s12894-021-00899-0
263. Newsholme, E. A. Biochemistry for the medical sciences / E. A. Newsholme, T. Leech // John Wiley & Sons. – 1983.
264. Nör, J. E. Role of endothelial cell survival and death signals in angiogenesis / J.E. Nör, P. J. Polverini // *Angiogenesis.* – 1999. – Vol. 3. – N 2. – P. 101-116. – doi: 10.1023/a:1009053411094
265. Olsen, R. W. Role of GABAA receptors in alcohol use disorders suggested by chronic intermittent ethanol (CIE) rodent model / R. W. Olsen, J. Liang // *Mol. Brain.* – 2017. – Vol. 10. – N 1. – P. 45. – doi: 10.1186/s13041-017-0325-8.
266. Olsen, R.W. GABA A receptors: subtypes provide diversity of function and pharmacology / R.W. Olsen, W. Sieghart // *Neuropharmacology.* – 2009. – Vol. 56. – N 1. – P. 141-148. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.07.045
267. Orrenius, S. Mitochondrial regulation of apoptotic cell death / Orrenius S. // *Toxicol. Lett.* – 2004. – Vol. 149 (1-3). – P. 19-23. doi: 10.1016/j.toxlet.2003.12.017.
268. Ostermann, M. E. Coma mimicking brain death following baclofen overdose / M. E. Ostermann, B. Young, W. J. Sibbald [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2000. – Vol. 26. – N 8. – P. 1144-1146. – doi: 10.1007/s001340051330
269. Owens, D. F. Is there more to GABA than synaptic inhibition? / D. F. Owens, A. R. Kriegstein // *Nature Reviews Neuroscience.* – 2002. – Vol. 3. – N 9. – P. 715-727. – doi: 10.1038/nrn919

270. Paille, F. Le baclofène dans le traitement de la dépendance à l'alcool : une saga française / F. Paille // *Rev. Med. Suisse.* – 2021. – Vol. 17. – N 742. – P. 1122–1125.
271. Palazón, A. The HIF-1 α hypoxia response in tumor-infiltrating T lymphocytes induces functional CD137 (4-1BB) for immunotherapy / A. Palazón, I. Martínez-Forero, A. Teijeira [et al.] // *Cancer Discov.* 2012. - Vol. 2. - N 7. - P. 608-623. – doi: 10.1158/2159-8290.CD-11-0314
272. Panagopoulos, D. Severe neuromuscular scoliosis implicated by dysfunction of intrathecal baclofen pump: case report and review of the literature / D. Panagopoulos, K. Apostolopoulou, M. Themistocleous // *World Neurosurg.* – 2020. – Vol. 134. – P. 390-395. – doi: 10.1016/j.wneu.2019.11.027
273. Park, J. E. The vascular endothelial growth factor (VEGF) isoforms: differential deposition into the subepithelial extracellular matrix and bioactivity of extracellular matrix-bound VEGF / J. E. Park, G. A. Keller, N. Ferrara // *Mol. Biol. Cell.* – 1994. – Vol. 4. – N 12. – P. 1317-1326. – doi: 10.1091/mbc.4.12.1317
274. Park, J. Y. Long-term results on the suppression of secondary brain injury by early administered low-dose baclofen in a traumatic brain injury mouse model / J. Y. Park, J. Park, J. Baek [et al.] // *Sci. Rep.* – 2023. – Vol. 13. – N 1. – P. 18563. – doi: 10.1038/s41598-023-45600-7
275. Park, K. D. Intrathecal baclofen injection efficacy for spasticity management in patients with stroke: a meta-analysis / K. D. Park, M. K. Song // *Brain Neurorehabil.* – 2024. – Vol. 17. – N 1. – P. e3. – doi: 10.12786/bn.2024.17.e3
276. Parker-Pitts, C. K. Intrathecal baclofen overdose with paradoxical autonomic features mimicking withdrawal / C. K. Parker-Pitts, C. W. Weymouth, M. T. Frawley // *J. Emerg. Med.* – 2020. – Vol. 58. – N 4. – P. 616-619. – doi: 10.1016/j.jemermed.2019.12.031
277. Parry, S. N-Glycosylation of the MUC1 mucin in epithelial cells and secretions / S. Parry, F. G. Hanisch, S.-H. Leir [et al.] // *Glycobiology.* – 2006. – Vol. 16. – N 7. – P. 623-634. – doi: 10.1093/glycob/cwj110

278. Patt, A. Seizure occurring during baclofen monotherapy for phenibut withdrawal / A. Patt, H. Fox, L. Wells [et al.] // *Clin. Neuropharmacol.* – 2023. – Vol. 46. – N 2. – P. 79-81. – doi: 10.1097/WNF.0000000000000542
279. Pelerin, J.M. Non-medical use of baclofen: a case series and review of the literature / J. M. Pelerin, L. Fristot, V. Gibaja [et al.] // *Therapie.* – 2023. – Vol. 78. – N 6. – P. 615-637. – doi: 10.1016/j.therap.2023.02.007
280. Pelletier, J. S. Cardiac effects of vasopressin / J. S. Pelletier, B. Dicken, D. Bigam [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2014. – Vol. 64. – N. 1. – P. 100-107. – doi: 10.1097/FJC.0000000000000092.
281. Pellkofer, H. L. Schmerzen bei multipler Sklerose und Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen / H. L. Pellkofer, T. Kümpfel // *Schmerz.* – 2021. – Vol. 35. – N 3. – P. 211-222. – doi: 10.1007/s00482-021-00554-5
282. Pelz, P. Effects of baclofen on insular gain anticipation in alcohol-dependent patients - a randomized, placebo-controlled, pharmaco-fMRI pilot trial / P. Pelz, A. Genauck, R. C. Lorenz [et al.] // *Psychopharmacology (Berl).* – 2023. – Vol. 240. – N 1. – P. 171–183. – doi: 10.1007/s00213-022-06291-6
283. Perino, J. Protective effect of surfactant protein D in pulmonary vaccinia virus infection: implication of A27 viral protein / J. Perino, , N. M. Thielens, E. Crouch [et al.] // *Viruses.* – 2013. – Vol. 5. – N 3. – P. 928-953. – doi: 10.3390/v5030928
284. Phillips, M. M. Clinical experience with continuous intrathecal baclofen trials prior to pump implantation / M. M. Phillips, N. Miljkovic, M. Ramos-Lambooy [et al.] // *PM&R.* – 2015. – Vol. 7. – N 10. – C. 1052-1058. – doi: 10.1016/j.pmrj.2015.03.020
285. Pierce, M. Efficacy, tolerability, and safety of low-dose and high-dose baclofen in the treatment of alcohol dependence: A systematic review and meta-analysis / M. Pierce, A. Sutherland, E. M. Beraha [et al.] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2018. – Vol. 28. – N 7. – P. 795-806. – doi: doi:10.1016/j.euroneuro.2018.03.017

286. Pinard, A., Seddik, R., Bettler, B. GABAB receptors: physiological functions and mechanisms of diversity / Pinard A., Seddik R., Bettler B. // *Adv. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 58. – P. 231-255. doi: 10.1016/S1054-3589(10)58010-4.
287. Pinho, S. S. Glycosylation in cancer: mechanisms and clinical implications / S. S. Pinho, C. A. Reis // *Nature Reviews Cancer.* – 2015. – Vol. 15. – N 9. – P. 540-555. – doi: 10.1038/nrc3982
288. Pointon, R. S. Is intrathecal baclofen an effective treatment for children with hereditary spastic paraparesis? / R. S. Pointon, H. Whelan, R. Raza [et al.] // *Archives of Disease in Childhood.* – 2020. – Vol. 105. – N 10. – P. 1016-1018. – doi: 10.1136/archdischild-2020-319878
289. Potes, C. S. Administration of baclofen, a gamma-aminobutyric acid type B agonist in the thalamic ventrobasal complex, attenuates allodynia in monoarthritic rats subjected to the ankle-bend test / C. S. Potes, F. L. Neto, J. M. Castro-Lopes // *J. Neurosci. Res.* – 2006. – Vol. 83. – N 3. – P. 515–523. – doi: 10.1002/jnr.20737
290. Prenen, H. Tumor-associated macrophages: a short compendium / H. Prenen, M. Mazzone // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2019. – Vol. 76. – P. 1447–1458. – doi: 10.1007/s00018-018-2997-3
291. Product Information Clofen. TGA eBusiness Services. – Millers Point, Australia: Alphapharm Pty Limited. – 2017.
292. Pucks-Faes, E. Eleven years' experience with intrathecal baclofen - complications, risk factors / E. Pucks-Faes, G. Hitzenberger, H. Matzak [et al.] // *Brain Behav.* – 2018. – Vol. 8. – N 5. – P. e00965. – doi:10.1002/brb3.965
293. Rabenstein, D. L. Heparin and heparan sulfate: structure and function / D. L. Rabenstein // *Nat Prod Rep.* – 2002. – Vol. 19. – N 3. – P. 312-331. – doi: 10.1039/b100916h
294. Raina, D. The MUC1-C oncoprotein activates the anti-apoptotic PI3K/Akt pathway and up-regulates Bcl-xL expression / D. Raina, S. Kharbanda, D. Kufe [et al.] // *Journal of Biological Chemistry.* – 2004. – Vol. 279. – N 20. – P. 20607-20612. – doi: 10.1074/jbc.M310538200

295. Rajamohan, S. B. SIRT1 promotes cell survival under stress by deacetylation-dependent deactivation of poly(ADP-ribose) polymerase 1 / S. B. Rajamohan, V. B. Pillai, M. Gupta [et al.] // *Mol. Cell Biol.* – 2009. – Vol. 29. – N 15. – P. 4116-4129. – doi: 10.1128/MCB.00121-09
296. Rajendran, P. The vascular endothelium and human diseases / P. Rajendran, T. Rengarajan, J. Thangavel [et al.] // *Int. J. Biol. Sc.* – 2013. – Vol. 9. – N 10. – P. 1057-1069. – doi: 10.7150/ijbs.7502
297. Reilly, M. Pharmacological management of spasticity in children with cerebral palsy / M. Reilly, K. Liuzzo, A. B. Blackmer // *Journal of Pediatric Health Care.* – 2020. – Vol. 34. – N 5. – P. 495-509. – doi: 10.1016/j.pedhc.2020.04.010
298. Reis, G. M. Baclofen, an agonist at peripheral GABAB receptors, induces antinociception via activation of TEA-sensitive potassium channels / G. M. Reis, I.D. Duarte // *Br. J. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 149. – N 6. – P. 733–739. – doi: 10.1038/sj.bjp.0706898
299. Rekand, T. Treatment of spasticity related to multiple sclerosis with intrathecal baclofen: a long-term follow-up / T. Rekand, M. Grønning // *Journal of Rehabilitation Medicine.* – 2011. – Vol 43. – N 6. – P. 511-514. – doi: 10.2340/16501977-0811
300. Reynard, A. K. A systematic review of stress-management interventions for multiple sclerosis patients / A. K. Reynard, A. B. Sullivan, A. Rae-Grant // *Int. J. MS Care.* – 2014. – Vol. 16. – N 3. – P. 140-144. – doi: 10.7224/1537-2073.2013-034
301. Reynaud, M. A randomized, placebo-controlled study of high-dose baclofen in alcohol-dependent patients—the ALPADIR study / M. Reynaud, H.-J. Aubin, F. Trinquet [et al.] // *Alcohol Alcohol.* – 2017. – Vol. 52. – N 4. – P. 439–446. – doi: 10.1093/alcalc/agx030
302. Reynolds, J. E. *Martindale: the extra pharmacopoeia* / J. E. Reynolds // London: Pharmaceutical Press. – 1993. – 30th ed.

303. Reynolds, K. Trends in gabapentin and baclofen exposures reported to U.S. poison centers / K. Reynolds, R. Kaufman, A. Korenoski [et al.] // *Clinical Toxicology*. – 2019. – P. 1-10. – doi: 10.1080/15563650.2019.1687902
304. Richter, D. W. Respiratory rhythm generation in vivo / D. W. Richter, J. C. Smith // *Physiology (Bethesda)*. – 2014. – Vol. 29. – N 1. – P. 58-71. – doi: 10.1152/physiol.00035.2013
305. Ricoux, O. Acute psychosis related to baclofen in a patient treated for binge eating disorder highlights the urgent need to regulate off-label prescriptions / O. Ricoux, L. Carton, O. Ménard [et al.] // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2019. – Vol. 39. – N 3. – P. 282-284. – doi: 10.1097/JCP.0000000000001044
306. Ridley, C. Mucins: the frontline defence of the lung / C. Ridley, D. J. Thornton // *Biochem. Soc. Trans.* – 2018. – Vol. 46. – N 5. – P. 1099-1106. – doi: 10.1042/BST20170402
307. Rigal, L. Tolerability of high-dose baclofen in the treatment of patients with alcohol disorders: a retrospective study / L. Rigal, L. L. Hoang, C. Alexandre-Dubroeuq [et al.] // *Alcohol Alcohol*. – 2015. – Vol. 50. – N 5. – P. 551–557. – doi: 10.1093/alcalc/agt052
308. Risau, W. Mechanisms of angiogenesis / W. Risau // *Nature*. – 1997. – Vol. 386. – N 6626. – P. 671-674. – doi: 10.1038/386671a0
309. Roberge, R. J. Supraventricular tachyarrhythmia associated with baclofen overdose / R. J. Roberge, T.G. Martin, M. Hodgman [et al.] // *ClinToxil*. – 1994. – Vol. 32. – N 3. – P. 291-297. – doi: 10.3109/15563659409017961
310. Rolland, B. A case of de novo seizures following a probable interaction of high-dose baclofen with alcohol / B. A. Rolland, S. Deheul, T. Danel [et al.] // *Alcohol Alcohol*. – 2012. – Vol. 47. – N 5. – P. 577-580. – doi: 10.1093/alcalc/ags076
311. Rolland, B. Baclofen and liver cirrhosis: literature review and safety precautions implemented within the system CAMTEA/ B. Rolland, S. Deheul, A. Louvet [et al.] // *Therapie*. – 2014. – Vol. 69. – N 2. – P. 143-147. – doi: 10.2515/therapie/2013072

312. Rolland, B. Baclofen for alcohol-dependence: anticraving or partial substitution? / B. Rolland, R. Bordet, S. Deheul [et al.] // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2013. – Vol. 33. – N 2. – P. 280-281. – doi: 10.1097/JCP.0b013e3182860e84
313. Rolland, B. Pharmacotherapy for alcohol dependence: the 2015 recommendations of the French Alcohol Society, issued in partnership with the European Federation of Addiction Societies / B. Rolland, F. Paille, C. Gillet [et al.] // *CNS Neurosci. Ther.* – 2016. – Vol. 22. – N 1. – P. 25–37. – doi: 10.1111/cns.12489
314. Romanova O. Damage to neurons of the cerebral cortex in acute poisoning with baclofen and its combination with ethanol (experimental study) / O. Romanova, A. Golubev, A. Churilov [et al.] // *Russian Journal of Forensic Medicine*. – 2022. – Vol 8. – N 4. - P. 12-25. – doi: 10.17816/fm431 (C)
315. Romanova, O. Baclofen (fun drug) and ethanol combined poisoning in humans: A histopathology and morphometry model / O. Romanova, M. Chauhan, M. L. Blagonravov [et al.] // *Journal of Forensic and Legal Medicine*. – 2022. – Vol. 90. – P. 102373. – doi: 10.1016/j.jflm.2022.102373 (c).
316. Romanova, O. Histomorphological alterations in the lungs in acute combined baclofen and ethanol poisoning / O. Romanova, D. Sundukov, A. Golubev [et al.] // *Archiv EuroMedica*. – 2020. – Vol. 10. – N 4. – P. 66-68. – doi: 10.35630/2199-885X/2020/10/4.14 (a).
317. Romanova, O. Histomorphological changes in the lungs in acute baclofen poisoning / O. Romanova, D. Sundukov, A. Golubev [et al.] // *Archiv Euromedica*. – 2020. – Vol. 10. – N 2. – P. 38-40. – doi: 10.35630/2199-885X/2020/10/2.11 (b).
318. Romanova, O. L. The effect of the toxic dose of baclofen on selected parameters of the cardiovascular and respiratory systems / O. L. Romanova, M. L. Blagonravov, V. I. Torshin [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2023. – Vol. 175. – N 6. – P. 777-780. – doi: 10.1007/s10517-023-05945-5

319. Romanova, O. The dynamics of lung histopathology in acute baclofen poisoning / O. Romanova, A. Golubev, A. Churilov [et al.] // *Archiv Euromedica*. – 2021. – Vol. 11. – N 4. – P. 65-67. – doi: 10.35630/2199-885X/2021/11/4.17
320. Romanova, O. The effects of baclofen on the respiratory system / O. Romanova, P. Dzhuvallyakov, E. Barinov [et al.] // *Archiv EuroMedica*. – 2022. – Vol. 12. – N 3. – doi: 10.35630/2199-885X/2022/12/3.12 (a).
321. Romanova, O. The quantitative characteristics of histopathological changes in lungs in acute baclofen poisoning / O. Romanova, M. Blagonravov, P. Dzhuvallyakov [et al.] // *Archiv Euromedica*. – 2022. – Vol. 12. – N 6. – doi: 10.35630/2022/12/6.11 (b).
322. Romito, J. W. Baclofen therapeutics, toxicity, and withdrawal: A narrative review / J. W. Romito, E. R. Turner, J. A. Rosener [et al.] // *SAGE Open Med*. – 2021. – Vol. 9. – P. 20503121211022197. – doi: 10.1177/20503121211022197
323. Roufayel, R. BH3-only proteins Noxa and Puma are key regulators of induced apoptosis / R. Roufayel, K. Younes, A. Al-Sabi [et al.] // *Life (Basel)*. – 2022. – Vol. 12. – P. 256. – doi: 10.3390/life12020256
324. Ryan, M. V. Complications of intrathecal baclofen therapy in children and young adults / M. V. Ryan, L. M. Freeman, S. Blasco [et al.] // *J Neurosurg Pediatr*. – 2024. – Vol. 34. – N 6. – P. 659-670. – doi: 10.3171/2024.6.PEDS23360
325. Salazar, M. L. Intrathecal baclofen withdrawal resembling serotonin syndrome in an adolescent boy with cerebral palsy / M. L. Salazar, L. S. Eiland // *Pediatr. Emerg. Care*. – 2008. – Vol. 24. – N 10. – P. 691-693. – doi: 10.1097/PEC.0b013e318188a952
326. Sanchez-Ponce, R. Metabolic and pharmacokinetic differentiation of stx209 and racemic baclofen in humans / R. Sanchez-Ponce, L. Q. Wang, W. Lu [et al.] // *Metabolites*. – 2012. – Vol. 2. – N 3. – P. 596-613. – doi: 10.3390/metabo2030596
327. Sanders, B. J. Oral baclofen withdrawal resulting in hyperactive delirium: a case report / B. J. Sanders, Z. Ali // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13. – N 5. – P. e14979. – doi: 10.7759/cureus.14979

328. Sano, H. The lung collectins, SP-A and SP-D: modulate pulmonary innate immunity / H. Sano, Y. Kuroki // *Mol Immunol.* – 2005. – Vol. 42. – N 3. – P. 279-287. – doi: 10.1016/j.molimm.2004.07.014
329. Sato, A. Surfactant protein-d inhibits lung inflammation caused by ventilation in premature newborn lambs / Sato A., Whitsett J.A., Scheule R.K., Ikegami M. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol.181. – N10. – P. 1098-105. doi: 10.1164/rccm.200912-1818OC.
330. Satoh, K. Baclofen withdrawal with reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: bacterial meningitis mimicker / K. Satoh, , N. Hirasawa, K. Yoshida [et al.] // *J. Emerg. Med.* – 2022. – Vol. 62. – N 5. – P. e98-e100. – doi: 10.1016/j.jemermed.2021.12.008
331. Scarpino, M. Multiple electroencephalogram recordings for monitoring the evolution of neurological complications during baclofen withdrawal syndrome / M. Scarpino, G. Lanzo, C. Chelazzi [et al.] // *Case Rep. Crit. Care.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 4245667. – doi: 10.1155/2022/4245667
332. Schiess, M. Intrathecal baclofen for severe spasticity: longitudinal data from the product surveillance registry / M. Schiess, S. Eldabe, P. Konrad [et al.] // *Neuromodulation.* – 2020. – Vol. 23. – N 7. – P. 996–1002. – doi: 10.1111/ner.13097
333. Semenza, G. L. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia / G. L. Semenza // *J. Appl. Physiol.* – 2000. – Vol. 88. – N 4. – P. 1474-1480. – doi: 10.1152/jappl.2000.88.4.1474
334. Semenza, G. L. Hypoxia-inducible factor 1: master regulator of O₂ homeostasis / G. L. Semenza // *Current Opinion in Genetic Development.* – 1998. – Vol. 8. – N 5. – P. 588-594. – doi: 10.1016/s0959-437x(98)80016-6
335. Semenza, G. L. Hypoxia-inducible factors: mediators of cancer progression and targets for cancer therapy / G. L. Semenza // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2012. – Vol. 33. – N 4. – P. 207-214. – doi: 10.1016/j.tips.2012.01.005
336. Serrano-Regal, M. P. GABAB receptor agonist baclofen promotes central nervous system remyelination / M. P. Serrano-Regal, L. Bayón-Cordero, J. C.

- Chara Ventura [et al.] // *Glia*. – 2022. – Vol. 70. – N 12. – P. 2426-2440. – doi: 10.1002/glia.24262
337. Sharghi, S. Evaluating the effect of R-Baclofen and LP-211 on autistic behavior of the BTBR and Fmr1-KO mouse models / S. Sharghi, S. Flunkert, M. Daurer [et al.] // *Frontiers in Neuroscience*. – 2023. – Vol. 17. – P. 1087788. – doi: 10.3389/fnins.2023.1087788
338. Shibuya, M. Vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1/Flt-1): a dual regulator for angiogenesis / M. Shibuya // *Angiogenesis*. – 2006. – Vol. 9. – N 4. – P. 225-230. – doi: 10.1007/s10456-006-9055-8
339. Shirley, K. W. Intrathecal baclofen overdose and withdrawal / K. W. Shirley, S. Kothare, J. H. Piatt Jr [et al.] // *Pediatr. Emerg. Care*. – 2006. – Vol. 22. – N 4. – P. 258-261. – doi: 10.1097/01.pec.0000210175.40763.c5
340. Simon, N. Pharmacokinetic studies of baclofen are not sufficient to establish an optimized dosage for management of alcohol disorder / N. Simon, N. Franchitto, B. Rolland // *Front Psychiatry*. – 2018. – Vol. 9. – P. 485. – doi: 10.3389/fpsy.2018.00485
341. Slavova, S. Prevalence of gabapentin in drug overdose postmortem toxicology testing results / S. Slavova, A. Miller, T. L. Bunn [et al.] // *Drug Alcohol Depend*. – 2018. – Vol. 186. – P. 80-85. – doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.01.018
342. Slichenmyer, W. J. Anticancer therapy targeting the erbB family of receptor tyrosine kinases / W. J. Slichenmyer, D. W. Fry // *Semin Oncol*. – 2001. – Vol. 28. – N 5 Suppl 16. – P. 67-79. – doi: 10.1016/s0093-7754(01)90284-2
343. Soghomonian, J. J. Two isoforms of glutamate decarboxylase: why? / J. J. Soghomonian, D. L. Martin // *Trends in Neurosciences*. – 1998. – Vol. 19. – N 12. – P. 500-505. – doi: 10.1016/s0165-6147(98)01270-x
344. Sorensen, G. L. Surfactant protein D in respiratory and non-respiratory diseases / G. L. Sorensen // *Front. Med*. – 2018. – Vol. 5. – p. 18. – doi: 10.3389/fmed.2018.00018

345. Stampas, A. Evidence of treating spasticity before it develops: a systematic review of spasticity outcomes in acute spinal cord injury interventional trials / A. Stampas, M. Hook, R. Korupolu [et al.] // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* – 2022. – Vol. 15. – P. 17562864211070657. – doi: 10.1177/17562864211070657
346. Sun, Y. Baclofen attenuates cognitive deficits in post-cardiac arrest brain injury / Y. Sun, T. Cong, L. Li [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2022. – Vol. 602. – P. 135-141. – doi: 10.1016/j.bbrc.2022.02.106
347. Suzuki, M. Structure of Bax: coregulation of dimer formation and intracellular localization / M. Suzuki, R. J. Youle, N. Tjandra // *Cell.* – 2000. – Vol. 103. – N 4. – P. 645-654. – doi: 10.1016/s0092-8674(00)00167-7
348. Świątek, G. Baclofen - a great chance or danger - discussion of poisoning based on research / G. Świątek, R. Tkaczyk, A. Radoniewicz-Tchórz [et al.] // *Journal of Education, Health and Sport.* – 2023. – Vol. 45. – N 1. – P. 86-106. – doi: 10.12775/JEHS.2023.45.01.006
349. Tabas, I. Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress/I. Tabas, D. Ron // *Nature Cell Biology.* – 2011. – Vol. 13. – 3. – P. 184-190. – doi: 10.1038/ncb0311-184
350. Takagi, Y. Intrathecal baclofen therapy for severe spasticity in an adult with tethered cord syndrome: a case report / Y. Takagi, H. Yamada, H. Ebara [et al.] // *J. Med. Case Rep.* – 2021. – Vol. 15. – N 1. – P. 442. – doi: 10.1186/s13256-021-03049-0
351. Thannickal, V. J. Evolving concepts of apoptosis in idiopathic pulmonary fibrosis/ V. J. Thannickal, J. C. Horowitz // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2006. – Vol. 3. – N 4. – P. 350-356. – doi: 10.1513/pats.200601-001TK
352. Thill, C. Usefulness of plasma drug monitoring in severe baclofen poisoning / C. Thill, A. Goncalves, C. Chasport [et al.] // *Clin. Toxicol (Phila).* – 2015. – Vol. 53. – N 9. – P. 923-924. – doi: 10.3109/15563650.2015.1088158
353. Triplett, J. D. Baclofen neurotoxicity: a metabolic encephalopathy susceptible to exacerbation by benzodiazepine therapy / J. D. Triplett, N. D. Lawn,

- J. W. Dunne // *Journal of Clinical Neurophysiology*. – 2019. – Vol. 36. – N 3. – P. 209-212. – doi: 10.1097/WNP.0000000000000565
354. Trippenbach, T. Excitatory cardiovascular and respiratory effects of baclofen in intact rats / T. Trippenbach, N. Lake // *Can J. Physiol. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 72. – N 10. – P. 1200-1207. – doi: 10.1139/y94-170
355. Tsujimoto, Y. Role of Bcl-2 family proteins in apoptosis: an overview / Y. Tsujimoto // *Genes Cells*. – 1998. – Vol. 3. – N 11. – P. 697-707. – doi: 10.1046/j.1365-2443.1998.00223.x
356. Tsuruta, F. JNK promotes Bax translocation to mitochondria through phosphorylation of 14-3-3 proteins / F. Tsuruta, J. Sunayama, Y. Mori [et al.] // *EMBO J*. 2004. – Vol. 23. – N 8. – P. 1889-1899. – doi: 10.1038/sj.emboj.7600194
357. Turner, M. S. Early use of intrathecal baclofen in brain injury in pediatric patients / M. S. Turner // *Acta Neurochirurgica*. – 2003. – Vol. 87. – P. 81-83. – doi: 10.1007/978-3-7091-6081-7_17
358. Ullah, S. Baclofen unusual response in spinal cord injury patients / S. Ullah, M. Edrees, A. M. Alhabtar // *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad*. – 2019. – Vol. 31. – N 2. – P. 269-271.
359. van de Pol, L. A. Surgical treatment options for spasticity in children and adolescents with hereditary spastic paraplegia / L. A. van de Pol, , N. Burgert, P. E. M. van Schie [et al.] // *Childs Nerv. Syst.* – 2024. – Vol. 40. – N 3. – P. 855-861. – doi: 10.1007/s00381-023-06159-w
360. van den Brink, W. Baclofen: a game changer in the treatment of alcohol dependence / W. van den Brink // *Alcohol Alcohol*. – 2020. – Vol. 55. – N 1. – P. 46–47. – doi: 10.1093/alcalc/agz085
361. van Nieuwenhuijzen, P. S. The distribution of γ -hydroxybutyrate-induced Fos expression in rat brain: comparison with baclofen / P. S. van Nieuwenhuijzen, I. S. McGregor, G. E. Hunt // *Neuroscience*. – 2009. – Vol. 158. – N 2. – P. 441–455. – doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.10.011

362. Vander Heiden, M. G. Bcl-2 proteins: regulators of apoptosis or of mitochondrial homeostasis? / M. G. Vander Heiden, C. B. Thompson // *Nat. Cell Biol.* – 1999. – Vol. 1. – N 8. – P. E209-216. – doi: 10.1038/70237
363. Vaporidi, K. Effects of hypoxia and hypercapnia on surfactant protein expression proliferation and apoptosis in A549 alveolar epithelial cells / K. Vaporidi, C. Tsatsanis, D. Georgopoulos [et al.] // *Life sciences.* – 2005. – Vol. 78. – P. 284-293. – doi: 10.1016/j.lfs.2005.04.070
364. Ventura, A. MicroRNAs and cancer: short RNAs go a long way / A. Ventura, T. Jacks // *Cell.* – 2009. – Vol. 136. – N 4. – P. 586–591. – doi: 10.1016/j.cell.2009.02.005
365. Viana Pinto, L. Intrathecal baclofen for the management of hereditary spastic paraparesis: a systematic review / L. Viana Pinto, I. Romeiro, F. Gouveia [et al.] // *Int. J. Rehabil. Res.* – 2024. – Vol. 47. – N 1. – P. 3-9. – doi: 10.1097/MRR.0000000000000607
366. Vourc'h, M. Baclofen to prevent agitation in alcohol-addicted patients in the icu: study protocol for a randomised controlled trial / M. Vourc'h, F. Feuillet, P.- J. Mahe [et al.] // *Trials.* – 2016. – Vol. 17. – N 1. – P. 415. – doi: 10.1186/s13063-016-1539-2
367. Vourc'h, M. Pharmacokinetics and toxicity of high-dose baclofen in ICU patients / M. Vourc'h, E. Dailly, Y. Hourmant [et al.] // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2019. – Vol. 92. – P. 450–456. – doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.02.016
368. Wang, G. L. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension / G. L. Wang, , B. H. Jiang, E. A. Rue [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 1995. – Vol. 92. – N 12. – P. 5510-5514. – doi: 10.1073/pnas.92.12.5510
369. Ware, L. B. Clinical practice. Acute pulmonary edema / L.B. Ware, M.A. Matthay // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – N 26. – P. 2788-2796. – doi: 10.1056/NEJMcp052699

370. Weißhaar, G. F. Baclofen intoxication: a “fun drug” causing deep coma and nonconvulsive status epilepticus—a case report and review of the literature / G. F. Weißhaar, M. Hoemberg, K. Bender [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2012. – Vol. 171. – N 10. – P. 1541-1547. – doi: 10.1007/s00431-012-1780-y
371. Winkler, C. Surfactant and allergic airway inflammation / C. Winkler, J. Hohlfeld // *Swiss Medical Weekly.* – 2013. – Vol. 143. – 13818. – doi: 10.4414/smw.2013.13818
372. Wolf, M. E. Baclofen-induced manic symptoms: case report and systematic review / M. E. Wolf, A. D. Mosnaim // *Psychosomatics.* – 2014. – Vol. 55. – N4. – P. 326-332. – doi: 10.1016/j.psym.2014.02.003
373. Wright, J. R. Immunomodulatory functions of surfactant / J. R. Wright // *Physiol. Rev.* – 1997. – Vol. 77. – N 4. – P. 931-962. – doi: 10.1152/physrev.1997.77.4.931
374. Yang, I.V. Epigenetic control of gene expression in the lung / Yang I.V., Schwartz D.A. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 183. – N10. – P. 1295-1301. doi: 10.1164/rccm.201010-1579PP.
375. Yekkirala, A. S. Breaking barriers to novel analgesic drug development / A. S. Yekkirala, D. P. Roberson, B. P. Bean [et al.] // *Nature Rev. Drug Discovery.* – 2017. – Vol. 16. – N 8. – P. 545-564. – doi: 10.1038/nrd.2017.87
376. Yogeewari, P. An update on GABA analogs for CNS drug discovery / P. Yogeewari, J. V. Ragavendran, D. Sriram // *Recent Patents on CNS Drug Discovery.* – 2006. – Vol. 1. – N 1. – P. 113–118. – doi: 10.2174/157488906775245291
377. Yoshida, D. Anti-apoptotic action by hypoxia inducible factor 1-alpha in human pituitary adenoma cell line, HP-75 in hypoxic condition / D. Yoshida, K. Kim, M. Noha [et al.] // *J. Neurooncol.* – 2006. – Vol. 78. – N 3. – P. 217-225. – doi: 10.1007/s11060-005-9017-9
378. Youle, R. J. The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death / R. J. Youle, A. Strasser // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2008. – Vol. 9. – N 1. – P. 47-59. – doi: 10.1038/nrm2308

379. Yun, S. Y. Effects of baclofen on central paroxysmal positional downbeat nystagmus / S. Y. Yun, J.-H. Lee , H.-J. Kim [et al.] // *Cerebellum*. – 2024. – Vol. 23. – N 5. – P. 1892–1898. – doi: 10.1007/s12311-024-01684-z
380. Zhu, W. Alveolar epithelial type 2 cell dysfunction in idiopathic pulmonary fibrosis / W. Zhu, C. Tan, J. Zhang // *Lung*. – 2022. – Vol. 200. – P. 539–547. – doi: 10.1007/s00408-022-00571-w.
381. Zoulikha, M. Pulmonary delivery of siRNA against acute lung injury/acute respiratory distress syndrome / M. Zoulikha, , Q. Xiao, G. F. Boafu [et al.] // *Acta Pharm. Sin. B*. – 2022. – Vol. 12. – N 2. – P. 600-620. – doi: 10.1016/j.apsb.2021.08.009
382. Zvejniece, L. R-phenibut binds to the $\alpha 2$ - δ subunit of voltage-dependent calcium channels and exerts gabapentin-like anti-nociceptive effects / L. Zvejniece, E. Vavers, B. Svalbe [et al.] // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2015. – Vol. 137. – P. 23–29. – doi: 10.1016/j.pbb.2015.07.014

БЛАГОДАРНОСТИ

- Торшину В.И. (д.б.н.) – за содействие в проведении исследований и поддержку в период написания диссертации;
- Джувалякову П.Г. (д.м.н.) – за содействие в проведении исследований и поддержку в период проведения морфометрического исследования;
- Бабиченко И.И. (д.м.н.) – за содействие в проведении иммуногистохимического исследования;
- Баринову Е.Х. (д.м.н.) – за помощь в подготовке публикаций и обмен опытом;
- Богомолу Д.В. (д.м.н.) – за помощь в проведении иммуногистохимического исследования и обмен опытом;
- Сундукову Д.В. (д.м.н.) – за помощь в подготовке дизайна исследования;
- Голубеву А.М. (д.м.н.) – за содействие в проведении исследований и поддержку в период проведения первой части гистологического исследования;
- Северину А.Е. (д.м.н.) – за обмен опытом и помощь в подготовке данных для регистрации в виде РИД;
- Сяткину С.П. (д.б.н.) – за помощь в подготовке публикаций;
- Ершову А.В. (д.м.н.) – за содействие в проведении исследования и помощь в статистической обработке полученных данных.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Некоторые функциональные показатели сердечно-сосудистой и дыхательной систем при введении баклофена и его комбинации с этанолом.

Номер крысы	Группа	сист. АД, мм рт.ст.	диаст. АД, мм рт.ст.	пульс. АД, мм.рт.ст.	среднее АД, мм.рт.ст	ЧСС, уд/мин	ЧДД, вдох/мин	Сатурация, %	Ректальная температура, °С	Эритроциты крови (10 ⁶ /мл)	Гемоглобин, г/л
1	Группа 1	105	66	39	79	342	85	98	37,7	7,5	117
2	Группа 1	100	60	40	73	405	90	96	38	7,8	120
3	Группа 1	108	62	46	77	356	88	97	37,5	7,2	130
4	Группа 1	110	64	46	79	388	89	98	37,8	7	121
5	Группа 1	107	65	42	79	392	90	99	37,8	8	122
6	Группа 2	112	60	52	77	420	71	95	37	7,6	114
7	Группа 2	110	58	52	75	400	65	94	37,2	7,5	120
8	Группа 2	125	58	67	80	391	68	95	37,1	7,7	125
9	Группа 2	122	55	67	77	405	60	96	37	7,7	115
10	Группа 2	119	57	62	78	403	70	95	37,4	8	121
11	Группа 3	120	57	63	78	402	69	95	37	7,6	121
12	Группа 3	120	58	62	79	402	70	95	37	7,7	121
13	Группа 3	115	58	57	77	414	62	94	37,7	7,8	122
14	Группа 3	127	55	72	79	415	65	92	37,6	8,2	115
15	Группа 3	130	57	73	81	460	64	90	37	8,1	108
16	Группа 4	125	59	66	81	482	65	96	36	8	110
17	Группа 4	120	62	58	81	490	70	98	36	8	112
18	Группа 4	123	60	63	81	495	62	95	36,3	7,5	115
19	Группа 4	127	58	69	81	500	60	94	37,2	7,5	114
20	Группа 4	122	58	64	79	502	64	95	37,3	8,1	121
21	Группа 5	127	62	65	84	501	58	90	37,2	8	121
22	Группа 5	127	63	64	84	502	58	90	37,3	8	122
23	Группа 5	127	65	62	86	502	58	90	36,1	7,5	123
24	Группа 5	125	65	60	85	510	62	92	36,2	7,5	125
25	Группа 5	128	62	66	84	500	60	91	36	7,9	118
26	Группа 6	128	62	66	84	420	55	90	36,1	7,8	118
27	Группа 6	127	60	67	82	420	55	90	36,1	8	110

28	Группа 6	129	62	67	84	455	54	91	36	7,8	115
29	Группа 6	130	58	72	82	478	50	90	36,1	7,7	117
30	Группа 6	130	58	72	82	478	50	91	36,1	7,6	117
31	Группа 7	128	67	61	87	488	52	92	36,2	7,2	118
32	Группа 7	128	65	63	86	505	54	91	35,8	7,4	117
33	Группа 7	132	75	57	94	510	60	90	36,3	7,2	115
34	Группа 7	130	70	60	90	500	61	88	36	7,3	114
35	Группа 7	130	77	53	95	492	55	90	36	8,1	112

Группа 1 - контроль; группа 2 - баклофен, 3 ч.; группа 3 - баклофен+этанол, 3 ч.; группа 4 - баклофен, 4,5 ч.; группа 5 - баклофен+этанол, 4,5 ч.; группа 6 - баклофен, 24 ч.; группа 7 - баклофен+этанол, 24 ч.

Ширина МАП в различные сроки после введения баклофена и его комбинации с этанолом, мкм

Протокол	Толщина МАП	Протокол	Толщина МАП	Протокол	Толщина МАП	Протокол	Толщина МАП	Протокол	Толщина МАП	Протокол	Толщина МАП	Протокол	Толщина МАП
1	6,28	6	6,63	11	14	16	13,9	21	10	26	13	31	21,2
1	4,53	6	5,59	11	15,8	16	12,6	21	9,85	26	14,6	31	13
1	7,16	6	7,29	11	10	16	10,8	21	12,8	26	12,5	31	15,2
1	6,23	6	4,7	11	12,6	16	12	21	13,6	26	17,7	31	21,2
1	8,24	6	7,29	11	16	16	13,4	21	11,4	26	18,7	31	17,5
1	9,12	6	6,41	11	9,19	16	15,2	21	8,94	26	20,2	31	19,8
1	10,8	6	6,65	11	15,2	16	15,3	21	12,6	26	15,6	31	15,8
1	8,97	6	7,41	11	14,9	16	15,7	21	17,2	26	14,1	31	26,4
1	8,24	6	5,34	11	17,7	16	13	21	15,5	26	22,2	31	26
1	8,34	6	4,8	11	13,2	16	14	21	12,7	26	20,9	31	22,8
1	7,55	6	5,98	11	14,9	16	11,3	21	16,1	26	20,1	31	13,3
1	5,83	6	8,13	11	12,2	16	14,9	21	12,7	26	22,2	31	15,3
1	7,71	6	7,71	11	11,1	16	11,4	21	13,6	26	13	31	20,2
1	11,3	6	5,14	11	13	16	12,6	21	14,9	26	13,9	31	23
1	8,84	6	5,59	11	14,5	16	10,8	21	15,5	26	14,9	31	20,2
1	8,12	6	9,48	11	10,7	16	17,7	21	12,8	26	16,6	31	15,2
1	6,21	6	7,66	11	14,5	16	14,3	21	12,5	26	20,2	31	12,6
1	10,1	6	4,32	11	11,7	16	11,3	21	15,2	26	18,9	31	16,4
1	5,25	6	6,79	11	17,2	16	15	21	13,9	26	17,5	31	15,7
1	10,5	6	8,45	11	10,7	16	13,6	21	18,4	26	19,4	31	15
1	12,9	6	5,91	11	18,2	16	14,2	21	16	26	14,9	31	21,3
1	7,18	6	7,66	11	15,6	16	11,7	21	14,1	26	14,3	31	11,2
1	12,9	6	6,04	11	18,8	16	12,5	21	13	26	13,3	31	16,1
1	8,6	6	8,45	11	15,3	16	13,2	21	11,4	26	16,3	31	15
1	12,6	6	5,4	11	12,2	16	11,4	21	18,2	26	15,6	31	14,8
1	9,12	6	6,49	11	12,5	16	15,3	21	14	26	13,6	31	23
1	6,21	6	6,75	11	18,6	16	16,5	21	20,1	26	16,8	31	13,9
1	10,9	6	8,34	11	17,4	16	11,7	21	15	26	19	31	16,4
1	12,9	6	6,79	11	17,7	16	12,2	21	18	26	17,2	31	11,7
1	10	6	6,75	11	11,5	16	15,6	21	14,1	26	22,1	31	19,8
2	7,16	7	3,05	12	10,8	17	14	22	14,2	27	13	32	24,4
2	5,25	7	3,94	12	14,6	17	18,7	22	19,2	27	7,81	32	21
2	11,5	7	3,85	12	8,67	17	14,1	22	22,8	27	11,2	32	13,9
2	6,21	7	4,4	12	11,2	17	18,4	22	20,4	27	15	32	19,3

2	5,34	7	5,08	12	10,6	17	15	22	20,2	27	12,5	32	12,2
2	9,55	7	4,5	12	13,3	17	15,1	22	14,9	27	16,5	32	12,6
2	5,98	7	3,64	12	10,1	17	16,3	22	17,5	27	19	32	17,9
2	8,61	7	3,82	12	13,4	17	17,1	22	19	27	18,7	32	10,3
2	7,3	7	2,78	12	13,5	17	17,2	22	14,9	27	11,4	32	18,9
2	8,34	7	4,99	12	12	17	14,4	22	19	27	13,6	32	13,4
2	9,67	7	3,85	12	6,49	17	14,9	22	15,8	27	18,4	32	11
2	6,49	7	3,82	12	13,7	17	13	22	22	27	18,4	32	16
2	4,7	7	3,38	12	8,67	17	13,9	22	14,9	27	11,4	32	10
2	7,29	7	3,44	12	13,4	17	19,9	22	19,7	27	9,22	32	20,1
2	5,98	7	3,48	12	13,2	17	15,5	22	21,1	27	15	32	20,6
2	4,3	7	3,82	12	11	17	17	22	14,1	27	14	32	20,6
2	6,21	7	2,87	12	11	17	11,2	22	23,1	27	10,6	32	11,7
2	7,83	7	3,38	12	12,6	17	15,3	22	21	27	16,1	32	19
2	5,34	7	3,2	12	10	17	18,9	22	21,5	27	16,3	32	17,7
2	8,24	7	3,02	12	12,5	17	14,6	22	15,7	27	15,5	32	15,3
2	5,75	7	3,44	12	11,7	17	18	22	16	27	13,5	32	27,2
2	5,59	7	3,44	12	13,8	17	19	22	20,6	27	10	32	18,2
2	7,66	7	3,82	12	17,8	17	18,2	22	19,4	27	11,4	32	14,8
2	5,77	7	2,78	12	15,9	17	15,7	22	18,9	27	14,3	32	23
2	7,16	7	4,78	12	12,6	17	15,3	22	19,3	27	11,2	32	14,6
2	7,27	7	3,73	12	11	17	14,9	22	20,6	27	16,3	32	18,6
2	6,28	7	4,11	12	8,37	17	15	22	19,4	27	15	32	13,2
2	5,73	7	3,94	12	11,5	17	21,4	22	18,9	27	15	32	21,5
2	5,17	7	5,08	12	10,1	17	18,4	22	19,3	27	12,4	32	21,9
2	7,05	7	5,34	12	12,4	17	15,3	22	16	27	11	32	17,9
3	7,64	8	3,94	13	12,3	18	11,3	23	16,1	28	14,4	33	17,8
3	6,75	8	4,32	13	18,7	18	17,5	23	15,8	28	9,22	33	22,8
3	6,23	8	3,85	13	13,9	18	14,3	23	15,3	28	13,9	33	20,1
3	5,98	8	2,9	13	12,1	18	18,4	23	13	28	12,4	33	25,2
3	6,49	8	3,44	13	13	18	15,1	23	20	28	17,1	33	31,8
3	5,59	8	4,78	13	10,5	18	14,3	23	17,5	28	15,6	33	22,8
3	5,75	8	2,43	13	13,9	18	13	23	20,1	28	14,6	33	27
3	8,6	8	4,99	13	10,2	18	23,1	23	16	28	10,8	33	26,2
3	10,7	8	4,7	13	12,3	18	17	23	16,4	28	15	33	18,6
3	6,96	8	4,08	13	10,5	18	17,5	23	13,9	28	16,2	33	23,4
3	14,2	8	3,64	13	10,9	18	16,4	23	18,2	28	17	33	12,8
3	8	8	3,82	13	12,5	18	20,2	23	13,9	28	15,1	33	28,2
3	7,88	8	5,08	13	8,86	18	18,4	23	12,7	28	15,8	33	27,5
3	6,28	8	3,85	13	10,3	18	16,8	23	16,8	28	16,2	33	23,1
3	6,7	8	4,32	13	8,06	18	18,4	23	18,4	28	16,4	33	26,9
3	11	8	3,2	13	9,97	18	19,2	23	19,9	28	13,2	33	16,5
3	8,8	8	3,73	13	12,9	18	20,2	23	13,2	28	16,3	33	17
3	6,84	8	3,85	13	10,9	18	19	23	13,4	28	15,6	33	17,8

3	6,84	8	4,53	13	14,3	18	21,3	23	15,5	28	12,2	33	19,4
3	4,3	8	4,08	13	11,1	18	22,6	23	18,4	28	14,2	33	20
3	7,71	8	3,44	13	11,9	18	13,5	23	19,6	28	19,2	33	22,1
3	9,45	8	4,11	13	14,7	18	19,8	23	21	28	18,4	33	21,5
3	5,34	8	4,92	13	8,42	18	22,5	23	15,6	28	15,2	33	16,5
3	5,57	8	4,99	13	8,77	18	23,4	23	14	28	14,1	33	11,4
3	10,4	8	3,85	13	8,34	18	13,9	23	18,4	28	12,5	33	23,3
3	8,16	8	4,05	13	9,41	18	20,4	23	11,3	28	15,8	33	18,2
3	9,84	8	4,8	13	8,61	18	20,6	23	14,8	28	16,5	33	25
3	9,22	8	3,44	13	13,3	18	18,7	23	15,7	28	16,6	33	28,9
3	7,3	8	3,85	13	8,46	18	12,7	23	20,9	28	16,3	33	21,8
3	12,3	8	3,95	13	10,1	18	18,2	23	22,1	28	21,4	33	24
4	9,84	9	3,85	14	12,2	19	13	24	21,8	29	13,6	34	18,1
4	6,79	9	4,7	14	12,4	19	13	24	19,2	29	13,9	34	17,9
4	4,4	9	5,34	14	10,5	19	13,9	24	14,6	29	16,6	34	15
4	7,47	9	4,4	14	11,1	19	11,4	24	19,4	29	17,5	34	20
4	8,22	9	4,8	14	13,4	19	17	24	15	29	15,3	34	14,3
4	8,61	9	4,92	14	10	19	18,2	24	17,3	29	18,4	34	19,2
4	5,08	9	5,14	14	8,22	19	11,4	24	17,5	29	14,9	34	22,4
4	8,42	9	5,44	14	14,5	19	17,7	24	17,5	29	18,4	34	24,1
4	6,7	9	4,4	14	11,6	19	12,6	24	23,3	29	16,1	34	24
4	7,55	9	4,53	14	8,36	19	18,6	24	17	29	9,85	34	23,1
4	6,65	9	4,11	14	8,61	19	17,7	24	15,2	29	15,3	34	25,6
4	7,29	9	4,78	14	9,19	19	16,4	24	15,1	29	15,8	34	18,4
4	5,73	9	3,94	14	12,6	19	13,6	24	21,5	29	16,3	34	12,8
4	4,87	9	3,02	14	12,7	19	13,3	24	16,5	29	20,6	34	22,8
4	9,56	9	2,9	14	14,1	19	15,3	24	20,2	29	20,4	34	19,3
4	8,13	9	4,27	14	7,88	19	14,3	24	11,7	29	13,5	34	14,8
4	7,3	9	4,4	14	8,61	19	21,1	24	15	29	11,7	34	15,8
4	4,99	9	4,32	14	13,7	19	18	24	15,2	29	18,8	34	14,6
4	7,83	9	4,11	14	14,2	19	19	24	16,5	29	14,3	34	12,2
4	6,14	9	4,78	14	7,46	19	20,1	24	12,7	29	16	34	22,4
4	5,17	9	2,9	14	10,5	19	14,3	24	17	29	17	34	16,8
4	6,95	9	4,73	14	9,67	19	16,6	24	22,4	29	10,4	34	14,9
4	5,75	9	3,64	14	10,9	19	17	24	20,6	29	13	34	16,3
4	9,84	9	4,78	14	8,6	19	16,8	24	18,1	29	15	34	12,6
4	8,78	9	3,02	14	11,1	19	12,4	24	22,4	29	14,9	34	14,8
4	5,14	9	2,57	14	11,2	19	15,6	24	19,2	29	20,7	34	13
4	8,54	9	4,78	14	13,5	19	13,9	24	22	29	17,7	34	15,2
4	8,65	9	4,5	14	12,9	19	15,3	24	17,1	29	16,1	34	16,6
4	5,14	9	4,27	14	14,1	19	16,3	24	21,3	29	17,8	34	17
4	7,16	9	4,78	14	10,6	19	14,3	24	18	29	19,7	34	14,2
5	9,61	10	3,38	15	12,2	20	12,1	25	14,2	30	16,6	35	17,7
5	4,78	10	3,94	15	13,4	20	16,3	25	19,2	30	22,5	35	29,5

5	8,34	10	3,44	15	10	20	14	25	22,8	30	19,3	35	21
5	9,19	10	3,73	15	11,3	20	16,2	25	20,4	30	18,7	35	20,5
5	7,41	10	3,85	15	15,1	20	15,2	25	20,2	30	15,3	35	19
5	10,9	10	4,27	15	17,3	20	13	25	14,9	30	8,6	35	23,2
5	8,17	10	3,38	15	11	20	13	25	17,5	30	24,4	35	22
5	11,9	10	4,11	15	14,1	20	10,8	25	19	30	20,2	35	22,4
5	9,56	10	4,5	15	12,4	20	17,5	25	14,9	30	21,4	35	31,8
5	10,4	10	5,27	15	11,2	20	22,1	25	19	30	22	35	27
5	10,5	10	3,02	15	14,7	20	16,6	25	15,8	30	20,9	35	19,2
5	7,64	10	4,08	15	11,5	20	18	25	22	30	19,3	35	21,8
5	11,8	10	3,94	15	12,2	20	15,3	25	14,9	30	15,6	35	21,6
5	10,3	10	3,94	15	13,7	20	16,5	25	19,7	30	19	35	20,4
5	8,67	10	4,5	15	10,7	20	17,1	25	21,1	30	17,7	35	29,2
5	7,77	10	5,44	15	10,6	20	11,2	25	19,6	30	19,6	35	25,1
5	9,39	10	4,11	15	8,16	20	8,25	25	24	30	17,1	35	25
5	9,06	10	4,87	15	8,35	20	16,5	25	16	30	19,6	35	26,9
5	9,27	10	3,64	15	12	20	17	25	13	30	22,8	35	32,6
5	4,53	10	3,73	15	11,9	20	11,7	25	18,7	30	16,3	35	26,2
5	10,6	10	4,4	15	16,5	20	16,5	25	22,1	30	20	35	17,2
5	8	10	3,94	15	15,2	20	19,7	25	20	30	20,2	35	20,1
5	11,3	10	3,38	15	14	20	18,4	25	19,8	30	11,2	35	14,9
5	12,1	10	3,48	15	13,4	20	13,6	25	24,4	30	13,9	35	21,4
5	11,6	10	4,53	15	12,9	20	18,4	25	21,2	30	14,6	35	21,6
5	8,45	10	4,08	15	14,6	20	18	25	21,5	30	16,4	35	19,4
5	9,27	10	5,27	15	12	20	15,7	25	22,8	30	13,6	35	19,4
5	8	10	4,32	15	13,1	20	17	25	15,8	30	19,9	35	22,8
5	10,3	10	5,14	15	9,84	20	17,7	25	23,1	30	15	35	23,1
5	7,64	10	5,14	15	14,2	20	17	25	14,3	30	18,4	35	19,9

Группа 1 (контроль) - протоколы 1-5; группа 2 (баклофен, 3 ч.)- протоколы 6-10; группа 3 (баклофен+этанол, 3 ч.) - протоколы 11-15; группа 4 (баклофен, 4,5 ч.)- протоколы 16-20; группа 5 (баклофен+этанол, 4,5 ч.) - протоколы 21-25; группа 6 (баклофен, 24 ч.) - протоколы 26-30; группа 7 (баклофен+этанол, 24) - протоколы 31-35.

Диаметр альвеол (мкм) в различные сроки после введения баклофена и его комбинации с этанолом, мкм

Протокол	Диаметр альвеол	Протокол	Диаметр альвеол	Протокол	Диаметр альвеол	Протокол	Диаметр альвеол	Протокол	Диаметр альвеол	Протокол	Диаметр альвеол	Протокол	Диаметр альвеол
1	46,1	6	49,5	11	55,1	16	88,2	21	94,4	26	42,8	31	52,3
1	34,4	6	49,3	11	50,4	16	80,1	21	36,9	26	66,9	31	63,4
1	41,4	6	46,3	11	52,5	16	55,8	21	54,2	26	58,3	31	65
1	40,4	6	73,8	11	52,8	16	60,9	21	56,3	26	62	31	63,1
1	50,3	6	48	11	45,4	16	47,9	21	43,7	26	75,2	31	76,4
1	24,2	6	43,5	11	40,2	16	59,4	21	42,6	26	53,2	31	91,4
1	39,2	6	79,3	11	51,2	16	61,2	21	47	26	74	31	79,1
1	34,4	6	38,4	11	36,2	16	46	21	45,6	26	44	31	81
1	48,6	6	52,7	11	35,8	16	83,6	21	58,6	26	61,3	31	57,7
1	30,2	6	69,1	11	30,8	16	61,5	21	54,2	26	55,5	31	44
1	52,7	6	50,9	11	65,3	16	46	21	42,5	26	49,6	31	78,1
1	31,1	6	80,4	11	61,1	16	60	21	45,2	26	51	31	79,4
1	36,5	6	52,3	11	59,2	16	92,9	21	43,5	26	62,6	31	55,6
1	34,9	6	65,1	11	42,3	16	66,5	21	45,1	26	80,2	31	81
1	32	6	52,5	11	43,4	16	101	21	37	26	50,2	31	70,1
1	40,8	6	65,7	11	48,2	16	53,3	21	50,6	26	69	31	40,3
1	36,8	6	89,4	11	49,7	16	52,4	21	50,2	26	49	31	47,4
1	29,8	6	46,4	11	47,8	16	67,2	21	37,6	26	75,2	31	62,8
1	38,5	6	59,8	11	40,8	16	51,3	21	49,8	26	58	31	45
1	28,7	6	48,8	11	20,1	16	78,6	21	35	26	53,6	31	52,4
1	32,1	6	59,8	11	48,8	16	54	21	38,5	26	58,3	31	38,1
1	32,1	6	54	11	42,3	16	98,4	21	55,1	26	50,5	31	65,8
1	45,9	6	47,7	11	54,6	16	42	21	77,2	26	55,1	31	68,6
1	41,3	6	71,5	11	50,7	16	63	21	51,7	26	49,9	31	88,1
1	39,4	6	39,5	11	55,1	16	60,5	21	65,3	26	59,5	31	71,1
1	42,2	6	52,7	11	32,1	16	61,9	21	72	26	78,1	31	45,1
1	40,4	6	36,8	11	67,6	16	88,1	21	63	26	66,3	31	74,6
1	41,7	6	63	11	38,3	16	82,5	21	39	26	71,6	31	60,5
1	31,5	6	54,4	11	34,9	16	53	21	56	26	73,7	31	76,8
1	34,1	6	75,5	11	48,9	16	63,4	21	48	26	75,7	31	97,5
2	38,3	7	69,5	12	25,5	17	73,1	22	45,6	27	79	32	62
2	29,3	7	70,9	12	42	17	75,2	22	85,6	27	79,6	32	49,7
2	36,8	7	74,5	12	74,5	17	70,6	22	53,3	27	52,4	32	54,1
2	49,9	7	74,1	12	61,7	17	43,2	22	63,1	27	53,9	32	48,4

2	50,2	7	78,1	12	34,9	17	54,1	22	50,2	27	75	32	47,4
2	29,5	7	96,9	12	89,8	17	62	22	48,1	27	65,5	32	79,1
2	44,4	7	69,4	12	55	17	94	22	66,1	27	55,3	32	83,5
2	40,2	7	87,9	12	74,6	17	45,2	22	49	27	56	32	67,1
2	51,1	7	83,8	12	39,6	17	71,2	22	49,6	27	84,9	32	66
2	52,5	7	41,7	12	39,8	17	60,5	22	76,9	27	63	32	66,1
2	59,9	7	42	12	74,7	17	64	22	62,3	27	75,7	32	58
2	53,8	7	53,2	12	36,8	17	52	22	51,2	27	81,2	32	43
2	40,9	7	43	12	25,3	17	59,5	22	51,6	27	80,5	32	55,1
2	49	7	63,5	12	54,5	17	47,7	22	43	27	57,2	32	56,6
2	45,3	7	71,9	12	41,7	17	59,1	22	54,3	27	69,9	32	43,1
2	33,1	7	108	12	32	17	91	22	73,6	27	90	32	61,3
2	36,9	7	71,9	12	77,6	17	86,8	22	68,6	27	70,7	32	70,5
2	48,8	7	62,8	12	48,2	17	121	22	51,1	27	73,8	32	48,1
2	53,1	7	46,8	12	38,8	17	62,4	22	51	27	52,3	32	52,4
2	51,7	7	98,9	12	35,1	17	77,7	22	60,2	27	55,2	32	52,2
2	53,8	7	95,5	12	25,8	17	88,6	22	64,1	27	51,9	32	70,3
2	42,3	7	68	12	41,6	17	66,1	22	49,8	27	50	32	80,2
2	43,7	7	66,1	12	46,9	17	68	22	80,1	27	56,6	32	82,2
2	42,6	7	80,3	12	51,5	17	51,9	22	61,4	27	69,6	32	69,5
2	51,3	7	48,7	12	46,2	17	66,9	22	41,8	27	46,6	32	62
2	58,1	7	50,2	12	27,1	17	51	22	62	27	58	32	75,5
2	38,3	7	64,1	12	69,2	17	74	22	56	27	41,5	32	63,1
2	56,6	7	58,8	12	58,4	17	65	22	60,2	27	43	32	47,8
2	37,9	7	104	12	58,4	17	85,2	22	69,6	27	65,6	32	50,2
2	57,9	7	51,1	12	72,3	17	70	22	49	27	40,5	32	58
3	39,6	8	44,1	13	55	18	80,6	23	51	28	58,4	33	76,9
3	35,1	8	65,2	13	64,8	18	63	23	67,2	28	62,6	33	82
3	54,9	8	84,5	13	43,7	18	69,9	23	54	28	77,8	33	65,4
3	59,4	8	40,8	13	52,4	18	71	23	52,3	28	54,6	33	59
3	40,5	8	60,7	13	34,1	18	71,3	23	36,4	28	79,6	33	60,4
3	50,2	8	47,5	13	42,1	18	55,2	23	53,3	28	50,3	33	70
3	42,9	8	66,9	13	61,2	18	78,9	23	41,1	28	47,9	33	49
3	39,3	8	63,5	13	68,9	18	36,1	23	44	28	56,9	33	50
3	31,6	8	47,6	13	37,2	18	59,4	23	46,5	28	70,8	33	66,5
3	58,8	8	98	13	52,5	18	63,5	23	59,1	28	61,3	33	72,7
3	56,5	8	84,6	13	34,9	18	38,3	23	54,1	28	38,9	33	49,2
3	35,4	8	66,4	13	31,5	18	60,8	23	34,4	28	72,1	33	58
3	34,4	8	61,9	13	20,5	18	44,3	23	56,1	28	74,1	33	43,8
3	37,2	8	81,3	13	51,3	18	54,6	23	50,1	28	53,9	33	51
3	32,8	8	54,1	13	51	18	59,9	23	44,1	28	55	33	66
3	47,8	8	73,1	13	46,9	18	109	23	52,4	28	67,6	33	57
3	38,6	8	90,6	13	37	18	110	23	38,3	28	66,9	33	95
3	39,6	8	64,7	13	66,1	18	101	23	41,3	28	53,4	33	68,8

3	58,9	8	73,4	13	55,6	18	69,9	23	65,6	28	48,4	33	74
3	44,9	8	49,9	13	61,1	18	103	23	31,1	28	48,1	33	55
3	67,3	8	108	13	46,2	18	42	23	47,4	28	69,3	33	50,9
3	70,3	8	88	13	34,6	18	76,2	23	54,1	28	50,3	33	63,3
3	55,7	8	92,7	13	44	18	53	23	44,2	28	63,2	33	77,4
3	24,4	8	90,9	13	80,4	18	55,2	23	79,3	28	54,7	33	53,7
3	60,4	8	58,2	13	52,7	18	61	23	46,3	28	71,2	33	66,2
3	50,2	8	47,3	13	53,5	18	68,5	23	63,8	28	53	33	48,1
3	46,3	8	53	13	40,9	18	82,2	23	58,1	28	76,9	33	69,4
3	60	8	86,5	13	44,1	18	77,8	23	58	28	47,7	33	73,4
3	62,5	8	52,8	13	31,5	18	50,1	23	49	28	56,9	33	55,9
3	54,9	8	74,3	13	41,1	18	75,1	23	38,9	28	47,8	33	44
4	24,5	9	49,6	14	72,9	19	57,4	24	48,8	29	75	34	53,7
4	62,1	9	61,9	14	40,4	19	99,6	24	47	29	64,4	34	35
4	55,9	9	64,2	14	39,2	19	63	24	55,6	29	47,5	34	39,7
4	41,1	9	61,2	14	34	19	67,7	24	59,6	29	40,3	34	46,1
4	22,7	9	53,5	14	28	19	84,3	24	36,7	29	44,7	34	69,1
4	46,7	9	55,2	14	39,7	19	50,9	24	47,2	29	48,2	34	56,1
4	49,1	9	60,5	14	61,9	19	52,3	24	65,7	29	64,6	34	57,6
4	50	9	61,1	14	54,9	19	66,7	24	52,6	29	47,9	34	51,4
4	46	9	57,4	14	50,1	19	81,5	24	57,8	29	38,3	34	43
4	44,9	9	69,3	14	56,3	19	81	24	63,1	29	58,5	34	52,8
4	56,9	9	72	14	54,4	19	66,2	24	57,1	29	48,1	34	49,2
4	50,9	9	70,9	14	36,3	19	62,6	24	41,6	29	45,3	34	51,2
4	53,4	9	75,1	14	80,7	19	48	24	69,6	29	54,1	34	60,5
4	45,7	9	92,6	14	33,9	19	46,3	24	38,9	29	43	34	46,8
4	39,5	9	82,9	14	31,5	19	50,7	24	48,8	29	52	34	37,7
4	23,8	9	93,1	14	52	19	72,4	24	59,5	29	56,6	34	96,2
4	44,5	9	74,1	14	35,9	19	62,9	24	74,3	29	60,4	34	63
4	23,1	9	53,2	14	47,8	19	57,7	24	38,6	29	56,7	34	65,5
4	65,9	9	47,6	14	64,8	19	61,8	24	35,8	29	63	34	65,2
4	62,4	9	80,1	14	45,8	19	56,1	24	39,1	29	67,3	34	67,9
4	40,8	9	97,2	14	36,3	19	65,8	24	60,2	29	65,1	34	69,1
4	37	9	79,6	14	40,2	19	69,7	24	54	29	57	34	61,4
4	48,8	9	82,9	14	46,9	19	64,1	24	48	29	67,5	34	40,5
4	43,2	9	74,2	14	37,3	19	45,1	24	50,2	29	34,7	34	58,3
4	41,5	9	62,3	14	71,2	19	47,8	24	54,3	29	66,1	34	50,7
4	33,5	9	58,9	14	62,6	19	68,5	24	58,8	29	45,1	34	63
4	61,6	9	79	14	58,5	19	75,1	24	44,6	29	61,4	34	72
4	53	9	114	14	38,8	19	75,5	24	71,7	29	84,4	34	44,9
4	60,9	9	80,7	14	58,4	19	66,2	24	58,3	29	45,3	34	63,3
4	36,1	9	59,2	14	42	19	46,7	24	49,6	29	49,1	34	57,5
5	58,5	10	122	15	35,5	20	72,1	25	64,8	30	51,2	35	38,6
5	45,6	10	117	15	50,1	20	55,5	25	53,8	30	55,1	35	58,6

5	56,6	10	132	15	33	20	60,6	25	64,5	30	52	35	59,4
5	41,2	10	98,2	15	40,6	20	74,1	25	41,3	30	67,5	35	63,9
5	31,5	10	79,6	15	44,1	20	56,8	25	44,9	30	72,1	35	83,6
5	32,8	10	102	15	29,6	20	85,1	25	42,4	30	66,2	35	93,2
5	33,6	10	96,9	15	45,8	20	40	25	54,1	30	72,1	35	44,3
5	55	10	123	15	47,4	20	69	25	39,2	30	64,1	35	59,4
5	44,7	10	57,6	15	77,1	20	43,2	25	52	30	57,6	35	61,8
5	37	10	91,5	15	39,9	20	74,1	25	53,1	30	61,2	35	56,6
5	38	10	85,3	15	56,2	20	76,1	25	65,6	30	57,3	35	41,8
5	59,5	10	74,7	15	69,5	20	42,6	25	45,3	30	52,2	35	63
5	40,5	10	97,9	15	38,3	20	78,3	25	56,9	30	57,9	35	53,6
5	33,4	10	89,9	15	30,1	20	58,2	25	51,6	30	75	35	39,8
5	60,1	10	87,2	15	32,5	20	40	25	53	30	61,6	35	60,2
5	23,4	10	81,2	15	24,4	20	67,2	25	60,7	30	81,6	35	99
5	25,3	10	51,6	15	50,8	20	93,4	25	72	30	62,2	35	110
5	27,3	10	85,5	15	54,7	20	65,2	25	58,6	30	67,1	35	44,8
5	29,9	10	72,8	15	72,6	20	64,4	25	71	30	70,8	35	71,2
5	32,8	10	81,6	15	114	20	86,1	25	42,5	30	84,4	35	47,5
5	35,5	10	95,5	15	51,5	20	69,4	25	73,6	30	64	35	44,1
5	37	10	87,2	15	62,5	20	68,7	25	40,8	30	72,4	35	53
5	44,4	10	122	15	53,8	20	74,5	25	50,5	30	87,3	35	53,1
5	32,3	10	87,6	15	47,4	20	65,9	25	52,5	30	59,8	35	49,7
5	25,3	10	111	15	35,4	20	69,5	25	67,5	30	87	35	42,3
5	25,8	10	87,5	15	119	20	58,2	25	85	30	94,1	35	54,8
5	54,3	10	96,1	15	93,5	20	58,7	25	72,2	30	81	35	46
5	36,3	10	89,3	15	62,2	20	63,4	25	42	30	68	35	68,8
5	36,5	10	115	15	34,4	20	68,4	25	68	30	70,1	35	58,8
5	51,9	10	68,2	15	63,2	20	59,4	25	51,7	30	65	35	72,2

Группа 1 (контроль) - протоколы 1-5; группа 2 (баклофен, 3 ч.)- протоколы 6-10; группа 3 (баклофен+этанол, 3 ч.) - протоколы 11-15; группа 4 (баклофен, 4,5 ч.)- протоколы 16-20; группа 5 (баклофен+этанол, 4,5 ч.) - протоколы 21-25; группа 6 (баклофен, 24 ч.) - протоколы 26-30; группа 7 (баклофен+этанол, 24) - протоколы 31-35.

Диаметр артериол после введения баклофена и его комбинации с этанолом, мкм

Группа 1 (контроль)	Группа 2 (баклофен, 3 ч.)	Группа 3 (баклофен + этанол, 3 ч.)	Группа 4 (баклофен, 4,5 ч.)	Группа 5 (баклофен + этанол, 4,5 ч.)	Группа 6 (баклофен, 24 ч.)	Группа 7 (баклофен + этанол, 24 ч.)
36,6	38	31,3	38,7	28,2	28,5	25,1
25,9	47,2	41,7	31,8	25,1	29,1	26,6
15	30,2	41,7	32,9	26,6	30,3	28,8
28,2	41,6	45,6	42,4	32,9	34,7	24
36,9	57,9	42,6	34,4	29,9	26,9	27
24,8	48	35,1	38,7	36,4	30,6	29,8
23,9	47,2	47,7	31,8	33	31,4	23,9
30,3	51	62,9	32,9	35,1	36,4	24,6
26	50,7	46,7	42,4	33,9	34,5	29,1
51,4	45,6	57,5	34,4	35,8	37,6	24,4
33,6	38,1	42,5	34,3	30,1	30,9	19,3
31,8	48,6	49,3	35,5	34,5	25,8	28,3
34,9	38,1	61,5	31,9	37,8	26,4	22,4
30	30,2	59,5	33	32,4	27,6	28,5
43,1	41,2	50	34,9	31,4	23,9	34,9
27,7	40,3	44,5	32,4	25,2	23,2	37,2
31,7	39	34,2	33	34,8	29,5	38,8
37,5	52,3	58,7	31,5	29,2	28,7	41,6
35,4	56,7	49,4	28	38,1	26,5	35,2
50	53	51,5	31,7	33,3	23,7	34,7
36,3	38,1	62,3	37,4	28,1	38,8	37
33,8	38,4	56	34,3	32,3	44,9	34,5
40,8	43,3	62,7	31,4	28,7	43,5	32
33,6	48,5	41,7	30,5	30,4	32,5	37,8
29,6	74,5	37,8	34,6	27,2	31,5	39,4
27,7	39	44,9	28,8	38,8	31,4	36,3
41,7	42,1	68,4	31,7	35	36,7	38,5
24,1	45,3	58	24,3	24,4	34,1	42,1
37,3	32,7	57,7	31,6	30,6	33,8	38,6
43,5	67,9	85,2	27,2	33,6	28,1	44,3
23	43,2	59,2	32,1	24,5	34,2	29,9
31,7	48,9	59,2	36,7	31,5	26,7	31,3
27,2	35,3	84,1	33,2	25,8	46	29

17,2	41,6	81,8	30,1	29	28,6	31,2
22,3	39,2	62,6	30,1	40	35,4	28,9
40	39	68,8	33,5	35,6	38,3	39,5
36,2	74,1	42,9	33,3	32,8	29,6	40,4
35,8	46	57,8	30,5	30,1	32,8	32,6
39,1	38	54,4	36,3	30,7	30	34,8
28,9	83,2	62	38,1	31,5	26,4	33,8
49,8	31,7	43,6	28	31,6	44,8	29,5
41,7	34,5	41,8	31,3	24,3	47,4	31,3
18,9	46,2	68,7	25,7	34,1	46,4	33,2
26,2	41,1	42,2	31,1	28	48	33,6
44,3	37,8	42,9	33,8	27,7	46,3	27,1
37,3	34,4	34,9	31,3	26,8	48,4	28,7
38,1	63,1	44,3	33,3	24,4	62,1	33,2
28	39,8	51,4	36,5	23,3	52,9	32
41,7	36,2	51,7	34,3	22,7	45,3	29,6
34	41,5	62,4	31,5	27,6	55,1	25,2

**Диаметр венул после введения баклофена и его комбинации с этанолом,
мкм**

Группа 1 (контроль)	Группа 2 (баклофен, 3 ч.)	Группа 3 (баклофен + этанол, 3 ч.)	Группа 4 (баклофен, 4,5 ч.)	Группа 5 (баклофен + этанол, 4,5 ч.)	Группа 6 (баклофен, 24 ч.)	Группа 7 (баклофен + этанол, 24 ч.)
30,1	61,7	40,5	46,2	60,4	51	41
32,7	28,9	23	39	58,4	38,8	46
38,1	38,1	78,5	47,1	56,3	37,8	46
26,9	23,7	26	52,2	49,5	44	39,2
39	33,1	44,7	49,8	60,2	42,8	31,7
64,5	27,5	31,9	47,2	49,9	51,8	43,9
55,8	21	67,8	46,1	54,9	45,1	36
33,8	40,4	42,5	47,5	50,1	58,9	43,9
49,1	54,4	78,1	40,5	42,3	56,7	38,8
60,4	25	28,1	46,3	44,3	46,5	45,9
43,7	51,5	81,4	48,4	50,4	79,3	40
43,5	24,4	38	52	68,5	77,5	41,5
47,9	22,7	56,1	38,3	60,6	47,7	39,9
62,9	44,3	36,2	44,3	67,3	93,8	41
27,7	44,5	73,8	41,5	61	58,6	34,6
51,6	36,2	32,1	38	55,1	59,5	41,5
23	20,1	77,2	45,6	67,4	49,3	32,1
38,1	32,6	30,9	35,1	61,4	53,3	47
66,3	46,3	100	46	67,7	50,6	38,9
28,5	21,6	41,6	40,6	57,6	52,2	35,1
101	31,6	50,7	44,4	70,6	52,7	40,5
39,2	23,8	28	52,5	67,4	38,3	25,3
58,4	54,4	48,1	65,3	56,7	42,7	38,4
34,4	22,6	47	57,6	71,9	35,6	38,9
105	22,9	42,5	46,3	60,2	50,1	48,7
49,9	24,1	41,5	45,1	49,1	40,1	34,9
100	53,7	29,9	42,2	55,1	45,9	33,4
36,2	20,1	40	50,5	67,4	42,8	41,6
96,3	39,9	77,3	38	61,4	34,3	34
32,6	21	49,8	41,6	67,7	42,1	33,7

51	26,5	41,6	37,8	40,5	45,7	44,2
39,9	27,2	52,5	51,1	43,9	33,4	48,4
55,9	45,4	76,1	49,4	39,4	48,1	32,5
41	19,9	45,2	44,5	35,2	45,8	34,7
39,2	29,6	73,4	30,8	32,7	52,8	46,8
40,4	33,2	65,4	37,3	62,3	44,7	55
35,3	62,9	50,9	42,9	79	48,3	50,5
42,4	30,9	44,5	41,9	51,6	48,7	44,6
53,8	56,7	54	48,7	61,2	42,3	49,9
27,9	22,7	54	46,4	63,1	45,2	43,3
52,7	96,9	71	57,4	57,5	70,9	35,7
34,9	30,3	36,4	60,6	65,8	35,6	39,2
67	55,1	50	44,3	44,3	41,1	34,9
40	31,4	28,8	52,7	44,1	43	38,8
57,5	63,3	72,3	64,2	39,5	48,5	39
28,4	37,1	35,3	73,1	53,7	53,9	36,5
45,3	60,9	50,7	53,4	58,4	49	36,6
55	33,5	48	66,2	72,9	31,2	42
55,6	62,6	44,3	52,9	62,2	49,7	48,4
43,5	28,7	71,2	51,4	41,4	40,8	34,3

**Ширина альвеолярных ходов после введения баклофена и его комбинации
с этанолом, мкм**

Группа 1 (контроль)	Группа 2 (баклофен, 3 ч.)	Группа 3 (баклофен + этанол, 3 ч.)	Группа 4 (баклофен, 4,5 ч.)	Группа 5 (баклофен + этанол, 4,5 ч.)	Группа 6 (баклофен, 24 ч.)	Группа 7 (баклофен + этанол, 24 ч.)
61,2	78,1	63,3	113	88,5	142	139
73	58,6	34,9	119	87,3	130	165
46,7	81,8	56,1	117	93,9	121	150
49,5	41	56,1	139	85,6	137	117
66	55,2	56,4	106	105	118	156
58,2	84,5	72,4	111	67,5	106	107
73,9	45,7	45,8	98,5	71,3	92,4	150
76,3	65,9	44,9	113	94,7	96,4	111
46,2	35,2	48,6	102	89,2	152	122
51,2	55,2	53,5	131	82,2	163	157
41,4	64,3	85,7	108	90,1	122	113
80,1	87,7	55,2	103	97	103	139
55,6	66,9	47,5	85	88,8	124	131
55	58,3	53	82,7	92,7	136	130
60,4	63,4	55,2	112	90,4	131	107
54,9	46,7	43,9	78,1	102	103	139
60,1	55	50,5	75,2	81,5	92,9	129
73,6	65,2	42,9	89,6	69,7	88,3	105
53,1	42,6	56,4	1,52	76,7	86,1	108
61,3	56,9	47,2	82,2	88,1	134	114
57	70,2	57,1	95,8	127	123	131
54,4	35,8	55,5	138	117	110	146
67,3	58,7	56,4	118	95,3	91,9	108
63,9	58,3	46,7	111	99,9	128	94,9
64,3	51,5	42,5	94,8	105	143	139
51,2	64,1	47,1	120	102	91,5	152
60,1	58,9	49,3	106	120	157	224
52,4	79,7	63,6	111	96,4	126	163
41,7	78,8	34,5	129	155	173	133
36,4	96,7	32,9	113	106	152	207
58,2	53	57,5	89,3	86	152	145
58,3	39,8	59,7	92,4	89,2	104	111
62,6	86	55,2	89,4	99	101	123

43,2	54,7	55,7	75,4	97,5	102	103
54	92,4	61,6	73,8	97	100	125
81	44,5	60,3	84,3	103	81,8	103
47,1	58,5	57,3	83,4	107	87,7	93,4
48,7	61,1	57,8	77	80,3	148	96,3
54,4	54,2	49,5	70,6	107	117	124
48,1	42,4	46,3	67,1	82,1	87,7	100
43,9	48,7	58	70	98,7	153	133
66	58,1	41,9	81,6	126	134	116
48,1	59,6	37,6	93,6	90,9	116	143
55	36,7	53,4	74,8	86,3	108	110
65,2	61,4	44,4	78,3	85,6	110	108
40,9	76	52	108	97,8	100	163
52,1	52,9	46,3	81,1	109	107	103
79,6	82,5	57,4	86,9	106	113	137
55,5	88	52,4	76,6	85,4	94,4	93,1
51,7	90,8	46,5	83,6	91,2	87,7	115

*Данные, полученные в результате проведения
морфометрического исследования с применением сетки Г.Г.
Автандилова*

Группа	Альвеолы	МАП	Лейкоциты	Отёк	Сосуды ния	WSC/межа льв.перего родки	Паренхима
Группа 1	12	69	11	6	2	0,13	88
Группа 1	38	44	9	6	3	0,15	62
Группа 1	29	55	10	5	1	0,14	71
Группа 1	33	38	11	7	1	0,16	67
Группа 1	32	43	13	10	2	0,19	68
Группа 1	23	44	15	10	1	0,19	77
Группа 1	47	34	12	4	3	0,23	53
Группа 1	33	47	15	2	2	0,22	67
Группа 1	30	57	9	3	1	0,13	70
Группа 1	35	48	11	3	3	0,17	65
Группа 1	30	53	11	5	1	0,16	70
Группа 1	33	43	8	13	3	0,12	67
Группа 1	35	40	12	8	5	0,18	65
Группа 1	37	32	18	10	3	0,29	63
Группа 1	29	53	8	8	2	0,11	71
Группа 1	33	47	10	7	3	0,15	67
Группа 1	35	44	12	5	4	0,18	65
Группа 1	32	46	12	7	3	0,18	68
Группа 1	28	53	10	6	3	0,14	72
Группа 1	36	53	6	2	3	0,09	64
Группа 1	42	41	8	6	3	0,14	58
Группа 1	47	34	17	8	4	0,32	53
Группа 1	46	36	5	9	4	0,09	54
Группа 1	43	49	9	4	5	0,16	57
Группа 1	54	26	13	6	1	0,28	46
Группа 1	46	36	11	6	1	0,20	54
Группа 1	31	46	10	8	5	0,14	69
Группа 1	37	39	12	6	6	0,19	63
Группа 1	34	41	12	8	5	0,18	66
Группа 1	53	30	6	7	4	0,13	47
Группа 1	30	55	9	3	3	0,13	70
Группа 1	38	47	8	4	3	0,13	62
Группа 1	46	38	8	7	1	0,15	54
Группа 1	40	44	7	7	2	0,12	60
Группа 1	38	44	7	8	3	0,11	62

Группа 1	34	50	5	8	3	0,08	66
Группа 1	40	46	6	5	3	0,10	60
Группа 1	44	39	9	6	2	0,16	56
Группа 1	23	59	8	6	4	0,10	77
Группа 1	33	54	7	4	2	0,10	67
Группа 1	26	63	6	12	3	0,08	74
Группа 1	34	50	6	8	2	0,09	66
Группа 1	52	38	4	4	2	0,08	48
Группа 1	54	30	9	3	4	0,20	46
Группа 1	41	43	6	7	3	0,10	59
Группа 1	37	49	7	4	3	0,11	63
Группа 1	43	45	6	3	3	0,11	57
Группа 1	44	43	8	4	1	0,14	56
Группа 1	39	50	3	5	3	0,05	61
Группа 1	46	40	6	6	2	0,11	54
Группа 2	37	48	3	9	3	0,05	63
Группа 2	49	37	8	2	5	0,16	51
Группа 2	51	28	8	9	4	0,16	49
Группа 2	43	42	7	5	3	0,12	57
Группа 2	41	39	8	8	4	0,14	59
Группа 2	57	27	8	5	3	0,19	43
Группа 2	39	39	11	8	3	0,18	61
Группа 2	55	26	8	6	5	0,18	45
Группа 2	62	21	8	6	3	0,21	38
Группа 2	38	39	7	9	7	0,11	62
Группа 2	41	33	10	11	5	0,17	59
Группа 2	36	47	12	1	4	0,19	64
Группа 2	32	45	7	12	4	0,10	68
Группа 2	34	46	8	6	6	0,12	66
Группа 2	21	45	12	18	4	0,15	79
Группа 2	41	31	11	8	9	0,19	59
Группа 2	38	32	8	14	8	0,13	62
Группа 2	24	43	12	14	7	0,16	76
Группа 2	40	40	8	6	6	0,13	60
Группа 2	35	40	10	10	5	0,15	65
Группа 2	67	16	10	2	5	0,30	33
Группа 2	47	31	11	8	3	0,21	53
Группа 2	44	31	10	9	6	0,18	56
Группа 2	51	28	7	10	4	0,14	49
Группа 2	50	26	11	9	4	0,22	50
Группа 2	55	33	6	4	2	0,13	45
Группа 2	59	25	7	4	5	0,17	41
Группа 2	47	40	6	5	2	0,11	53
Группа 2	49	33	8	6	4	0,16	51

Группа 2	43	41	11	3	2	0,19	57
Группа 2	42	37	11	5	5	0,19	58
Группа 2	46	37	9	5	3	0,17	54
Группа 2	49	32	12	4	3	0,24	51
Группа 2	53	25	8	6	8	0,17	47
Группа 2	45	38	8	6	3	0,15	55
Группа 2	41	27	8	10	4	0,14	59
Группа 2	32	47	7	9	5	0,10	68
Группа 2	35	38	10	11	6	0,15	65
Группа 2	36	36	10	15	3	0,16	64
Группа 2	35	46	6	11	2	0,09	65
Группа 2	32	45	11	10	2	0,16	68
Группа 2	40	23	9	11	7	0,15	60
Группа 2	45	37	11	4	4	0,20	55
Группа 2	21	69	7	7	6	0,09	79
Группа 2	36	46	10	6	2	0,16	64
Группа 2	42	37	7	8	6	0,12	58
Группа 2	46	38	5	8	3	0,09	54
Группа 2	36	49	3	7	5	0,05	64
Группа 2	35	48	7	8	2	0,11	65
Группа 2	45	37	6	8	4	0,11	55
Группа 2	25	46	4	19	6	0,05	75
Группа 3	30	31	10	16	3	0,14	70
Группа 3	26	49	11	9	5	0,15	74
Группа 3	29	39	4	21	7	0,06	71
Группа 3	34	43	9	14	4	0,14	66
Группа 3	23	49	5	18	5	0,06	77
Группа 3	32	45	7	11	5	0,10	68
Группа 3	29	35	10	16	10	0,14	71
Группа 3	26	49	3	17	5	0,04	74
Группа 3	29	40	8	20	3	0,11	71
Группа 3	56	26	4	12	2	0,09	44
Группа 3	65	29	7	5	6	0,20	35
Группа 3	52	32	5	8	5	0,10	48
Группа 3	48	30	11	6	5	0,21	52
Группа 3	52	33	4	7	4	0,08	48
Группа 3	65	28	7	5	5	0,20	35
Группа 3	60	20	7	8	5	0,18	40
Группа 3	62	23	5	5	5	0,13	38
Группа 3	64	18	7	8	3	0,19	36
Группа 3	66	15	9	7	3	0,26	34
Группа 3	68	16	6	4	6	0,19	32
Группа 3	52	32	4	8	4	0,08	48
Группа 3	57	25	6	7	5	0,14	43

Группа 3	35	41	6	9	9	0,09	65
Группа 3	52	14	13	6	5	0,27	48
Группа 3	55	26	5	9	5	0,11	45
Группа 3	49	35	10	5	3	0,20	51
Группа 3	59	25	6	7	3	0,15	41
Группа 3	45	34	7	8	8	0,13	55
Группа 3	44	33	8	9	6	0,14	56
Группа 3	24	32	16	16	12	0,21	76
Группа 3	17	56	12	11	4	0,14	83
Группа 3	16	53	9	15	7	0,11	84
Группа 3	20	49	10	13	8	0,13	80
Группа 3	20	52	13	10	5	0,16	80
Группа 3	26	43	13	10	8	0,18	74
Группа 3	23	36	16	16	9	0,21	77
Группа 3	27	44	10	12	7	0,14	73
Группа 3	18	51	12	16	3	0,15	82
Группа 3	19	60	6	11	4	0,07	81
Группа 3	40	39	9	8	4	0,15	60
Группа 3	54	25	8	9	4	0,17	46
Группа 3	50	22	14	8	6	0,28	50
Группа 3	35	40	11	8	6	0,17	65
Группа 3	35	45	11	4	5	0,17	65
Группа 3	47	34	7	8	4	0,13	53
Группа 3	50	27	10	6	7	0,20	50
Группа 3	49	30	6	9	6	0,12	51
Группа 3	41	23	12	14	10	0,20	59
Группа 3	44	29	8	12	7	0,14	56
Группа 4	28	49	6	11	6	0,08	72
Группа 4	44	25	15	7	9	0,27	56
Группа 4	38	32	14	10	6	0,23	62
Группа 4	38	49	10	9	4	0,16	62
Группа 4	38	33	11	12	6	0,18	62
Группа 4	33	41	10	11	5	0,15	67
Группа 4	40	27	16	13	3	0,27	60
Группа 4	17	41	20	17	5	0,24	83
Группа 4	39	34	10	12	5	0,16	61
Группа 4	18	44	19	13	7	0,23	82
Группа 4	32	30	18	13	7	0,26	68
Группа 4	50	22	12	13	3	0,24	50
Группа 4	47	23	16	8	6	0,30	53
Группа 4	57	17	15	6	4	0,35	43
Группа 4	50	21	15	5	9	0,30	50
Группа 4	34	26	15	16	7	0,23	66
Группа 4	45	31	15	5	4	0,27	55

Группа 4	41	29	21	2	7	0,36	59
Группа 4	43	29	14	7	7	0,25	57
Группа 4	49	24	13	8	6	0,25	51
Группа 4	42	34	13	6	5	0,22	58
Группа 4	32	39	15	10	4	0,22	68
Группа 4	39	33	14	9	5	0,23	61
Группа 4	44	26	14	8	8	0,25	56
Группа 4	28	36	12	20	4	0,17	72
Группа 4	50	25	10	9	6	0,20	50
Группа 4	43	34	8	1	5	0,14	57
Группа 4	40	33	6	14	7	0,10	60
Группа 4	46	26	4	9	15	0,07	54
Группа 4	41	29	12	13	5	0,20	59
Группа 4	36	40	10	7	7	0,16	64
Группа 4	47	27	11	8	7	0,21	53
Группа 4	43	28	8	1	8	0,14	57
Группа 4	29	46	11	7	7	0,15	71
Группа 4	24	44	18	11	6	0,24	76
Группа 4	26	44	10	15	5	0,14	74
Группа 4	20	37	10	16	17	0,13	80
Группа 4	38	35	10	13	4	0,16	62
Группа 4	26	37	13	17	7	0,18	74
Группа 4	27	29	14	22	8	0,19	73
Группа 4	49	25	13	8	5	0,25	51
Группа 4	46	17	16	11	10	0,30	54
Группа 4	58	19	11	4	8	0,26	42
Группа 4	62	16	8	6	8	0,21	38
Группа 4	38	33	12	7	10	0,19	62
Группа 4	30	36	12	15	7	0,17	70
Группа 4	35	45	6	7	7	0,09	65
Группа 4	50	20	12	9	9	0,24	50
Группа 4	31	46	7	10	6	0,10	69
Группа 4	31	44	11	8	6	0,16	69
Группа 5	42	34	8	13	3	0,14	58
Группа 5	29	37	14	12	8	0,20	71
Группа 5	37	29	16	11	7	0,25	63
Группа 5	27	33	17	15	8	0,23	73
Группа 5	47	15	15	15	8	0,28	53
Группа 5	31	21	13	19	16	0,19	69
Группа 5	33	38	14	8	7	0,21	67
Группа 5	36	23	21	14	6	0,33	64
Группа 5	43	26	13	5	3	0,23	57
Группа 5	33	37	14	9	7	0,21	67
Группа 5	37	37	9	10	7	0,14	63

Группа 5	43	23	8	9	7	0,14	57
Группа 5	40	30	18	7	5	0,30	60
Группа 5	35	36	12	6	11	0,18	65
Группа 5	33	44	6	10	7	0,09	67
Группа 5	40	28	12	7	13	0,20	60
Группа 5	43	23	12	14	8	0,21	57
Группа 5	38	36	13	8	5	0,21	62
Группа 5	52	16	13	10	9	0,27	48
Группа 5	38	24	18	10	10	0,29	62
Группа 5	27	36	16	15	6	0,22	73
Группа 5	42	22	18	11	7	0,31	58
Группа 5	32	28	18	13	9	0,26	68
Группа 5	36	24	13	19	8	0,20	64
Группа 5	33	30	14	13	10	0,21	67
Группа 5	50	19	12	11	8	0,24	50
Группа 5	30	24	16	18	12	0,23	70
Группа 5	28	33	20	13	6	0,28	72
Группа 5	33	28	18	15	6	0,27	67
Группа 5	39	40	7	6	8	0,11	61
Группа 5	28	28	20	14	10	0,28	72
Группа 5	40	32	15	7	6	0,25	60
Группа 5	36	29	14	11	10	0,22	64
Группа 5	31	31	16	13	9	0,23	69
Группа 5	33	34	13	14	6	0,19	67
Группа 5	52	24	8	7	9	0,17	48
Группа 5	29	35	13	17	6	0,18	71
Группа 5	29	40	12	12	7	0,17	71
Группа 5	34	29	14	17	6	0,21	66
Группа 5	44	27	17	6	9	0,30	56
Группа 5	33	37	11	13	6	0,16	67
Группа 5	22	38	19	11	10	0,24	78
Группа 5	38	34	8	13	7	0,13	62
Группа 5	50	21	10	10	9	0,20	50
Группа 5	48	20	12	11	9	0,23	52
Группа 5	47	30	9	7	9	0,17	53
Группа 5	16	54	14	8	8	0,17	84
Группа 5	48	24	13	8	7	0,25	52
Группа 5	35	30	13	14	8	0,20	65
Группа 5	45	16	15	9	5	0,27	55
Группа 6	33	43	5	12	6	0,07	67
Группа 6	33	45	5	12	5	0,07	67
Группа 6	46	26	6	12	10	0,11	54
Группа 6	24	53	5	13	5	0,07	76
Группа 6	36	40	3	12	9	0,05	64

Группа 6	30	40	4	16	10	0,06	70
Группа 6	26	41	4	21	8	0,05	74
Группа 6	41	30	4	12	13	0,07	59
Группа 6	24	40	4	16	10	0,05	76
Группа 6	36	35	5	13	11	0,08	64
Группа 6	40	41	9	6	4	0,15	60
Группа 6	46	29	9	11	5	0,17	54
Группа 6	34	32	15	13	6	0,23	66
Группа 6	46	29	7	11	7	0,13	54
Группа 6	47	32	10	7	4	0,19	53
Группа 6	33	30	13	17	7	0,19	67
Группа 6	37	28	16	10	9	0,25	63
Группа 6	34	33	15	11	7	0,23	66
Группа 6	27	38	17	12	6	0,23	73
Группа 6	31	32	12	17	8	0,17	69
Группа 6	47	22	18	5	8	0,34	53
Группа 6	53	22	10	5	10	0,21	47
Группа 6	54	17	7	10	12	0,15	46
Группа 6	58	21	11	5	5	0,26	42
Группа 6	60	16	12	5	7	0,30	40
Группа 6	59	20	7	6	8	0,17	41
Группа 6	63	16	9	8	4	0,24	37
Группа 6	64	20	6	6	4	0,17	36
Группа 6	44	26	9	11	10	0,16	56
Группа 6	33	42	6	13	6	0,09	67
Группа 6	24	48	7	17	4	0,09	76
Группа 6	25	42	17	9	7	0,23	75
Группа 6	46	33	7	8	7	0,13	54
Группа 6	46	23	8	16	6	0,15	54
Группа 6	34	30	12	16	8	0,18	66
Группа 6	22	48	11	11	8	0,14	78
Группа 6	32	29	22	10	7	0,32	68
Группа 6	39	38	9	7	7	0,15	61
Группа 6	38	37	10	11	7	0,16	62
Группа 6	51	24	13	6	3	0,27	49
Группа 6	40	39	6	5	10	0,10	60
Группа 6	25	45	3	18	9	0,04	75
Группа 6	40	25	5	12	5	0,08	60
Группа 6	38	34	4	15	9	0,06	62
Группа 6	43	13	8	17	9	0,14	57
Группа 6	35	42	10	8	8	0,15	65
Группа 6	27	39	8	14	12	0,11	73
Группа 6	30	46	5	11	8	0,07	70
Группа 6	15	51	6	17	11	0,07	85

Группа 6	31	46	14	5	9	0,20	69
Группа 7	69	10	10	6	5	0,32	31
Группа 7	71	6	7	10	6	0,24	29
Группа 7	50	25	9	8	8	0,18	50
Группа 7	47	8	10	10	5	0,19	53
Группа 7	61	16	5	10	8	0,13	39
Группа 7	36	39	8	9	8	0,13	64
Группа 7	48	30	9	7	6	0,17	52
Группа 7	51	27	8	8	6	0,16	49
Группа 7	48	39	11	7	15	0,21	52
Группа 7	51	23	6	9	11	0,12	49
Группа 7	65	16	7	7	8	0,20	35
Группа 7	66	13	4	10	7	0,12	34
Группа 7	43	22	13	14	8	0,23	57
Группа 7	78	5	5	4	8	0,23	22
Группа 7	33	40	9	13	5	0,13	67
Группа 7	26	34	15	11	4	0,20	74
Группа 7	38	32	12	14	4	0,19	62
Группа 7	39	26	9	18	4	0,15	61
Группа 7	25	39	17	12	7	0,23	75
Группа 7	37	25	16	16	6	0,25	63
Группа 7	25	38	12	19	6	0,16	75
Группа 7	36	24	11	13	11	0,17	64
Группа 7	33	31	15	11	10	0,22	67
Группа 7	25	41	12	16	6	0,16	75
Группа 7	16	56	17	13	4	0,20	84
Группа 7	41	30	8	11	10	0,14	59
Группа 7	33	37	13	9	8	0,19	67
Группа 7	37	36	9	14	4	0,14	63
Группа 7	21	37	13	22	7	0,16	79
Группа 7	35	29	15	12	9	0,23	65
Группа 7	33	39	9	9	10	0,13	67
Группа 7	21	33	14	25	7	0,18	79
Группа 7	29	36	12	9	4	0,17	71
Группа 7	26	43	13	10	8	0,18	74
Группа 7	27	36	15	16	8	0,21	73
Группа 7	31	36	11	14	8	0,16	69
Группа 7	29	39	8	17	7	0,11	71
Группа 7	30	38	12	10	10	0,17	70
Группа 7	47	23	12	7	11	0,23	53
Группа 7	44	26	10	8	12	0,18	56
Группа 7	40	36	10	7	7	0,17	60
Группа 7	38	32	10	13	7	0,16	62
Группа 7	39	31	19	14	7	0,31	61

Группа 7	40	30	13	11	6	0,22	60
Группа 7	40	27	9	9	5	0,15	60
Группа 7	54	19	7	8	12	0,15	46
Группа 7	43	24	8	20	5	0,14	57
Группа 7	33	46	11	11	5	0,16	67
Группа 7	32	30	14	19	5	0,21	68
Группа 7	30	40	9	13	8	0,13	70

Группа 1 - контроль; группа 2 - баклофен, 3 ч.; группа 3 - баклофен+этанол, 3 ч.; группа 4 - баклофен, 4,5 ч.; группа 5 - баклофен+этанол, 4,5 ч.; группа 6 - баклофен, 24 ч.; группа 7 - баклофен+этанол, 24 ч.

Доля ШИК-положительных лейкоцитов при введении баклофена и его комбинации с этанолом в разные сроки, %

Протокол	положительных лейкоцитов	Протокол	положительных лейкоцитов	Протокол	положительных лейкоцитов	Протокол	положительных лейкоцитов	Протокол	положительных лейкоцитов	Протокол	положительных лейкоцитов	Протокол	положительных лейкоцитов
1	0,25	6	0,60	11	0,75	16	0,58	21	0,71	26	0,35	31	0,59
1	0,27	6	0,61	11	0,63	16	0,57	21	0,76	26	0,50	31	0,68
1	0,33	6	0,55	11	0,92	16	0,70	21	0,63	26	0,43	31	0,60
1	0,26	6	0,51	11	0,70	16	0,64	21	0,74	26	0,47	31	0,68
1	0,24	6	0,53	11	0,76	16	0,71	21	0,75	26	0,47	31	0,75
1	0,30	6	0,53	11	0,79	16	0,65	21	0,70	26	0,33	31	0,71
1	0,25	6	0,58	11	0,72	16	0,58	21	0,76	26	0,41	31	0,60
1	0,29	6	0,61	11	0,72	16	0,70	21	0,70	26	0,44	31	0,51
1	0,25	6	0,62	11	0,75	16	0,54	21	0,71	26	0,47	31	0,75
1	0,32	6	0,58	11	0,63	16	0,44	21	0,76	26	0,46	31	0,64
1	0,21	6	0,59	11	0,73	16	0,65	21	0,61	26	0,63	31	0,63
1	0,24	6	0,63	11	0,65	16	0,58	21	0,82	26	0,72	31	0,63
1	0,24	6	0,56	11	0,72	16	0,54	21	0,69	26	0,70	31	0,66
1	0,31	6	0,55	11	0,76	16	0,51	21	0,77	26	0,71	31	0,70
1	0,33	6	0,56	11	0,70	16	0,63	21	0,84	26	0,76	31	0,61
1	0,31	6	0,56	11	0,69	16	0,67	21	0,87	26	0,76	31	0,74
1	0,30	6	0,65	11	0,73	16	0,58	21	0,72	26	0,77	31	0,53
1	0,23	6	0,65	11	0,65	16	0,54	21	0,73	26	0,71	31	0,69
1	0,34	6	0,58	11	0,74	16	0,44	21	0,63	26	0,75	31	0,63
1	0,30	6	0,91	11	0,66	16	0,61	21	0,69	26	0,80	31	0,60
1	0,29	6	0,55	11	0,68	16	0,56	21	0,73	26	0,71	31	0,43
1	0,30	6	0,55	11	0,85	16	0,46	21	0,76	26	0,68	31	0,48
1	0,29	6	0,52	11	0,79	16	0,50	21	0,74	26	0,59	31	0,52
1	0,27	6	0,58	11	0,71	16	0,60	21	0,61	26	0,73	31	0,53
1	0,32	6	0,73	11	0,72	16	0,55	21	0,88	26	0,70	31	0,52
1	0,30	6	0,65	11	0,73	16	0,58	21	0,78	26	0,58	31	0,50
1	0,32	6	0,56	11	0,73	16	0,63	21	0,75	26	0,60	31	0,61
1	0,37	6	0,46	11	0,69	16	0,75	21	0,68	26	0,65	31	0,59
1	0,29	6	0,58	11	0,71	16	0,61	21	0,68	26	0,60	31	0,64
1	0,27	6	0,53	11	0,71	16	0,75	21	0,67	26	0,60	31	0,56
2	0,32	7	0,57	12	0,45	17	0,44	22	0,56	27	0,51	32	0,68
2	0,31	7	0,62	12	0,53	17	0,59	22	0,76	27	0,64	32	0,72

2	0,28	7	0,57	12	0,54	17	0,56	22	0,74	27	0,67	32	0,51
2	0,29	7	0,60	12	0,59	17	0,53	22	0,80	27	0,63	32	0,59
2	0,31	7	0,67	12	0,46	17	0,54	22	0,74	27	0,68	32	0,65
2	0,33	7	0,60	12	0,55	17	0,61	22	0,75	27	0,63	32	0,55
2	0,27	7	0,56	12	0,60	17	0,60	22	0,71	27	0,63	32	0,80
2	0,25	7	0,64	12	0,57	17	0,69	22	0,67	27	0,66	32	0,25
2	0,33	7	0,62	12	0,61	17	0,55	22	0,77	27	0,61	32	0,55
2	0,31	7	0,58	12	0,67	17	0,64	22	0,69	27	0,76	32	0,62
2	0,22	7	0,62	12	0,61	17	0,93	22	0,67	27	0,53	32	0,70
2	0,32	7	0,60	12	0,68	17	0,75	22	0,80	27	0,68	32	0,66
2	0,25	7	0,62	12	0,55	17	0,75	22	0,74	27	0,49	32	0,63
2	0,22	7	0,58	12	0,70	17	0,79	22	0,78	27	0,60	32	0,61
2	0,28	7	0,61	12	0,63	17	0,80	22	0,69	27	0,46	32	0,65
2	0,32	7	0,62	12	0,71	17	0,74	22	0,83	27	0,45	32	0,56
2	0,33	7	0,68	12	0,57	17	0,74	22	0,70	27	0,44	32	0,63
2	0,28	7	0,76	12	0,56	17	0,80	22	0,81	27	0,57	32	0,70
2	0,27	7	0,65	12	0,54	17	0,70	22	0,83	27	0,66	32	0,71
2	0,26	7	0,72	12	0,69	17	0,69	22	0,68	27	0,67	32	0,59
2	0,25	7	0,60	12	0,75	17	0,58	22	0,71	27	0,35	32	0,59
2	0,27	7	0,61	12	0,63	17	0,57	22	0,76	27	0,50	32	0,68
2	0,33	7	0,55	12	0,92	17	0,70	22	0,63	27	0,43	32	0,60
2	0,26	7	0,51	12	0,70	17	0,64	22	0,74	27	0,47	32	0,68
2	0,24	7	0,53	12	0,76	17	0,71	22	0,75	27	0,47	32	0,75
2	0,30	7	0,53	12	0,79	17	0,65	22	0,70	27	0,33	32	0,71
2	0,25	7	0,58	12	0,72	17	0,58	22	0,76	27	0,41	32	0,60
2	0,29	7	0,61	12	0,72	17	0,70	22	0,70	27	0,44	32	0,51
2	0,25	7	0,62	12	0,75	17	0,54	22	0,71	27	0,47	32	0,75
2	0,32	7	0,58	12	0,63	17	0,44	22	0,76	27	0,46	32	0,64
3	0,21	8	0,59	13	0,73	18	0,65	23	0,61	28	0,63	33	0,63
3	0,24	8	0,63	13	0,65	18	0,58	23	0,82	28	0,72	33	0,63
3	0,24	8	0,56	13	0,72	18	0,54	23	0,69	28	0,70	33	0,66
3	0,31	8	0,55	13	0,76	18	0,51	23	0,77	28	0,71	33	0,70
3	0,33	8	0,56	13	0,70	18	0,63	23	0,84	28	0,76	33	0,61
3	0,31	8	0,56	13	0,69	18	0,67	23	0,87	28	0,76	33	0,74
3	0,30	8	0,65	13	0,73	18	0,58	23	0,72	28	0,77	33	0,53
3	0,23	8	0,65	13	0,65	18	0,54	23	0,73	28	0,71	33	0,69
3	0,34	8	0,58	13	0,74	18	0,44	23	0,63	28	0,75	33	0,63
3	0,30	8	0,91	13	0,66	18	0,61	23	0,69	28	0,80	33	0,60
3	0,29	8	0,55	13	0,68	18	0,56	23	0,73	28	0,71	33	0,43
3	0,30	8	0,55	13	0,85	18	0,46	23	0,76	28	0,68	33	0,48
3	0,29	8	0,52	13	0,79	18	0,50	23	0,74	28	0,59	33	0,52

3	0,27	8	0,58	13	0,71	18	0,60	23	0,61	28	0,73	33	0,53
3	0,32	8	0,73	13	0,72	18	0,55	23	0,88	28	0,70	33	0,52
3	0,30	8	0,65	13	0,73	18	0,58	23	0,78	28	0,58	33	0,50
3	0,32	8	0,56	13	0,73	18	0,63	23	0,75	28	0,60	33	0,61
3	0,37	8	0,46	13	0,69	18	0,75	23	0,68	28	0,65	33	0,59
3	0,29	8	0,58	13	0,71	18	0,61	23	0,68	28	0,60	33	0,64
3	0,27	8	0,53	13	0,71	18	0,75	23	0,67	28	0,60	33	0,56
3	0,32	8	0,57	13	0,45	18	0,44	23	0,56	28	0,51	33	0,68
3	0,31	8	0,62	13	0,53	18	0,59	23	0,76	28	0,64	33	0,72
3	0,28	8	0,57	13	0,54	18	0,56	23	0,74	28	0,67	33	0,51
3	0,29	8	0,60	13	0,59	18	0,53	23	0,80	28	0,63	33	0,59
3	0,31	8	0,67	13	0,46	18	0,54	23	0,74	28	0,68	33	0,65
3	0,33	8	0,60	13	0,55	18	0,61	23	0,75	28	0,63	33	0,55
3	0,27	8	0,56	13	0,60	18	0,60	23	0,71	28	0,63	33	0,80
3	0,25	8	0,64	13	0,57	18	0,69	23	0,67	28	0,66	33	0,25
3	0,33	8	0,62	13	0,61	18	0,55	23	0,77	28	0,61	33	0,55
3	0,31	8	0,58	13	0,67	18	0,64	23	0,69	28	0,76	33	0,62
4	0,22	9	0,62	14	0,61	19	0,93	24	0,67	29	0,53	34	0,70
4	0,32	9	0,60	14	0,68	19	0,75	24	0,80	29	0,68	34	0,66
4	0,25	9	0,62	14	0,55	19	0,75	24	0,74	29	0,49	34	0,63
4	0,22	9	0,58	14	0,70	19	0,79	24	0,78	29	0,60	34	0,61
4	0,28	9	0,61	14	0,63	19	0,80	24	0,69	29	0,46	34	0,65
4	0,32	9	0,62	14	0,71	19	0,74	24	0,83	29	0,45	34	0,56
4	0,33	9	0,68	14	0,57	19	0,74	24	0,70	29	0,44	34	0,63
4	0,28	9	0,76	14	0,56	19	0,80	24	0,81	29	0,57	34	0,70
4	0,27	9	0,65	14	0,54	19	0,70	24	0,83	29	0,66	34	0,71
4	0,26	9	0,72	14	0,69	19	0,69	24	0,68	29	0,67	34	0,59
4	0,25	9	0,60	14	0,75	19	0,58	24	0,71	29	0,35	34	0,59
4	0,27	9	0,61	14	0,63	19	0,57	24	0,76	29	0,50	34	0,68
4	0,33	9	0,55	14	0,92	19	0,70	24	0,63	29	0,43	34	0,60
4	0,26	9	0,51	14	0,70	19	0,64	24	0,74	29	0,47	34	0,68
4	0,24	9	0,53	14	0,76	19	0,71	24	0,75	29	0,47	34	0,75
4	0,30	9	0,53	14	0,79	19	0,65	24	0,70	29	0,33	34	0,71
4	0,25	9	0,58	14	0,72	19	0,58	24	0,76	29	0,41	34	0,60
4	0,29	9	0,61	14	0,72	19	0,70	24	0,70	29	0,44	34	0,51
4	0,25	9	0,62	14	0,75	19	0,54	24	0,71	29	0,47	34	0,75
4	0,32	9	0,58	14	0,63	19	0,44	24	0,76	29	0,46	34	0,64
4	0,21	9	0,59	14	0,73	19	0,65	24	0,61	29	0,63	34	0,63
4	0,24	9	0,63	14	0,65	19	0,58	24	0,82	29	0,72	34	0,63
4	0,24	9	0,56	14	0,72	19	0,54	24	0,69	29	0,70	34	0,66
4	0,31	9	0,55	14	0,76	19	0,51	24	0,77	29	0,71	34	0,70

4	0,33	9	0,56	14	0,70	19	0,63	24	0,84	29	0,76	34	0,61
4	0,31	9	0,56	14	0,69	19	0,67	24	0,87	29	0,76	34	0,74
4	0,30	9	0,65	14	0,73	19	0,58	24	0,72	29	0,77	34	0,53
4	0,23	9	0,65	14	0,65	19	0,54	24	0,73	29	0,71	34	0,69
4	0,34	9	0,58	14	0,74	19	0,44	24	0,63	29	0,75	34	0,63
4	0,30	9	0,91	14	0,66	19	0,61	24	0,69	29	0,80	34	0,60
5	0,29	10	0,55	15	0,68	20	0,56	25	0,73	30	0,71	35	0,43
5	0,30	10	0,55	15	0,85	20	0,46	25	0,76	30	0,68	35	0,48
5	0,29	10	0,52	15	0,79	20	0,50	25	0,74	30	0,59	35	0,52
5	0,27	10	0,58	15	0,71	20	0,60	25	0,61	30	0,73	35	0,53
5	0,32	10	0,73	15	0,72	20	0,55	25	0,88	30	0,70	35	0,52
5	0,30	10	0,65	15	0,73	20	0,58	25	0,78	30	0,58	35	0,50
5	0,32	10	0,56	15	0,73	20	0,63	25	0,75	30	0,60	35	0,61
5	0,37	10	0,46	15	0,69	20	0,75	25	0,68	30	0,65	35	0,59
5	0,29	10	0,58	15	0,71	20	0,61	25	0,68	30	0,60	35	0,64
5	0,27	10	0,53	15	0,71	20	0,75	25	0,67	30	0,60	35	0,56
5	0,32	10	0,57	15	0,45	20	0,44	25	0,56	30	0,51	35	0,68
5	0,31	10	0,62	15	0,53	20	0,59	25	0,76	30	0,64	35	0,72
5	0,28	10	0,57	15	0,54	20	0,56	25	0,74	30	0,67	35	0,51
5	0,29	10	0,60	15	0,59	20	0,53	25	0,80	30	0,63	35	0,59
5	0,31	10	0,67	15	0,46	20	0,54	25	0,74	30	0,68	35	0,65
5	0,33	10	0,60	15	0,55	20	0,61	25	0,75	30	0,63	35	0,55
5	0,27	10	0,56	15	0,60	20	0,60	25	0,71	30	0,63	35	0,80
5	0,25	10	0,64	15	0,57	20	0,69	25	0,67	30	0,66	35	0,25
5	0,33	10	0,62	15	0,61	20	0,55	25	0,77	30	0,61	35	0,55
5	0,31	10	0,58	15	0,67	20	0,64	25	0,69	30	0,76	35	0,62
5	0,22	10	0,62	15	0,61	20	0,93	25	0,67	30	0,53	35	0,70
5	0,32	10	0,60	15	0,68	20	0,75	25	0,80	30	0,68	35	0,66
5	0,25	10	0,62	15	0,55	20	0,75	25	0,74	30	0,49	35	0,63
5	0,22	10	0,58	15	0,70	20	0,79	25	0,78	30	0,60	35	0,61
5	0,28	10	0,61	15	0,63	20	0,80	25	0,69	30	0,46	35	0,65
5	0,32	10	0,62	15	0,71	20	0,74	25	0,83	30	0,45	35	0,56
5	0,33	10	0,68	15	0,57	20	0,74	25	0,70	30	0,44	35	0,63
5	0,28	10	0,76	15	0,56	20	0,80	25	0,81	30	0,57	35	0,70
5	0,27	10	0,65	15	0,54	20	0,70	25	0,83	30	0,66	35	0,71
5	0,26	10	0,72	15	0,69	20	0,69	25	0,68	30	0,67	35	0,59

Группа 1 (контроль) - протоколы 1-5; группа 2 (баклофен, 3 ч.)- протоколы 6-10; группа 3 (баклофен+этанол, 3 ч.) - протоколы 11-15; группа 4 (баклофен, 4,5 ч.);- протоколы 16-20; группа 5 (баклофен+этанол, 4,5 ч.) - протоколы 21-25; группа 6 (баклофен, 24 ч.) - протоколы 26-30; группа 7 (баклофен+этанол, 24) - протоколы 31-35.

Доля структур, экспрессирующих Вах, %

Группа 1 (контроль)	Группа 2 (баклофен, 3 ч.)	Группа 3 (баклофен + этанол, 3 ч.)	Группа 4 (баклофен, 4,5 ч.)	Группа 5 (баклофен + этанол, 4,5 ч.)	Группа 6 (баклофен, 24 ч.)	Группа 7 (баклофен + этанол, 24 ч.)
7,95	19,05	24,00	20,83	17,24	11,94	51,61
12,90	23,53	32,86	26,79	9,86	11,94	34,48
8,45	32,65	20,27	12,90	11,11	7,41	24,00
7,46	14,04	15,49	19,35	10,96	9,21	11,32
8,82	23,73	15,15	24,19	24,53	9,38	23,08
6,49	18,60	9,09	14,93	20,29	2,86	9,38
11,32	13,11	16,18	20,00	22,39	6,76	15,38
10,45	28,89	8,45	18,07	15,63	8,47	24,49
8,57	18,42	12,16	16,39	17,54	11,84	21,15
10,77	29,03	9,86	13,41	20,90	7,81	14,29
10,00	20,34	29,55	17,65	39,68	10,00	31,43
8,96	14,06	28,57	18,00	40,35	11,11	23,53
7,69	19,12	18,75	16,98	35,00	19,70	12,28
12,70	12,12	26,92	27,91	30,77	14,81	45,45
8,45	20,25	14,58	26,00	32,84	11,32	14,93
8,96	33,90	14,29	13,64	21,67	10,45	13,51
10,77	32,26	25,00	20,00	33,33	15,87	12,90
7,35	17,11	13,16	25,42	25,81	10,61	14,75
8,33	25,00	22,22	17,54	43,75	6,85	12,00
10,94	21,54	23,53	21,57	30,65	18,84	11,11
12,07	27,27	25,00	22,41	26,03	18,87	18,67
9,43	20,75	31,25	14,71	41,38	19,15	10,94
16,67	21,43	20,93	19,67	42,65	15,22	26,87
8,77	12,24	10,77	25,00	28,13	9,52	16,00
19,57	26,00	12,50	11,11	22,39	17,50	11,90
16,67	31,11	13,33	16,00	36,00	12,20	15,25
7,25	31,71	17,65	24,56	21,43	27,03	17,91
4,76	22,64	24,39	18,33	20,83	16,67	11,11
13,64	21,57	5,45	18,52	31,34	26,79	10,13
10,64	22,81	10,71	16,95	26,23	14,93	15,38

8,57	22,41	23,68	15,63	23,61	10,53	10,45
14,52	42,59	20,48	24,53	21,67	12,00	11,39
11,11	25,49	11,90	22,81	39,06	14,81	8,45
8,33	23,40	8,75	21,13	27,54	5,56	12,16
6,45	25,45	15,00	14,47	23,88	7,58	13,70
7,58	27,12	17,57	9,46	39,58	8,97	20,29
5,00	11,76	11,69	16,25	29,58	11,76	19,72
8,93	20,00	9,59	20,97	29,58	6,56	21,43
5,19	18,75	8,54	21,62	22,73	14,52	22,64
8,96	16,92	12,35	17,81	51,79	12,24	26,79
6,76	19,12	11,67	25,49	26,87	8,33	31,67
12,12	20,00	17,39	27,78	30,77	4,00	29,03
10,42	41,82	14,00	23,81	24,19	11,67	22,95
8,70	15,19	9,23	28,95	42,00	6,45	30,00
20,34	23,44	16,92	12,90	51,92	7,02	23,33
11,11	27,59	13,21	31,43	32,08	6,15	28,26
7,02	27,78	12,00	15,38	25,00	4,11	24,56
12,50	20,31	13,73	30,00	34,62	4,29	13,43
14,75	21,54	16,95	14,49	21,54	9,41	11,76
11,11	23,64	16,07	13,04	43,64	8,70	14,29

Доля структур, экспрессирующих Vcl-2, %

Группа 1 (контроль)	Группа 2 (баклофен, 3 ч.)	Группа 3 (баклофен + этанол, 3 ч.)	Группа 4 (баклофен, 4,5 ч.)	Группа 5 (баклофен + этанол, 4,5 ч.)	Группа 6 (баклофен, 24 ч.)	Группа 7 (баклофен + этанол, 24 ч.)
7,95	15,87	21,33	9,72	15,52	8,96	29,03
11,29	13,73	17,14	16,07	7,04	10,45	20,69
5,63	18,37	9,46	16,13	20,63	11,11	20,00
5,97	14,04	15,49	8,06	9,59	3,95	15,09
7,35	10,17	18,18	12,90	20,75	1,56	15,38
5,19	11,63	12,99	10,45	13,04	5,71	21,88
9,43	13,11	20,59	13,33	19,40	5,41	13,46
10,45	13,33	11,27	9,64	15,63	6,78	8,16
7,14	13,16	13,51	18,03	10,53	3,95	3,85
9,23	17,74	7,04	6,10	16,42	7,81	14,29
10,00	13,56	18,18	11,76	25,40	11,67	25,71
10,45	10,94	22,86	18,00	22,81	14,81	20,59
6,15	11,76	18,75	13,21	13,33	12,12	10,53
6,35	10,61	36,54	11,63	24,62	18,52	18,18
7,04	11,39	14,58	14,00	7,46	13,21	20,90
5,97	10,17	25,71	10,61	20,00	7,46	6,76
7,69	11,29	15,00	16,36	19,30	7,94	14,52
10,29	9,21	15,79	11,86	20,97	12,12	11,48
6,94	11,67	16,67	22,81	39,58	8,22	12,00
9,38	13,85	23,53	13,73	22,58	8,70	12,70
8,62	21,21	53,13	13,79	12,33	18,87	9,33
13,21	7,55	25,00	7,35	32,76	21,28	7,81
9,26	14,29	37,21	9,84	17,65	30,43	8,96
14,04	16,33	23,08	14,29	25,00	21,43	5,33
10,87	10,00	20,83	15,28	23,88	22,50	8,33
7,41	15,56	35,56	18,00	22,00	14,63	5,08
8,70	19,51	29,41	12,28	18,57	24,32	10,45
7,94	15,09	21,95	20,00	16,67	25,00	6,35
12,12	13,73	10,91	20,37	23,88	14,29	7,59
10,64	17,54	19,64	11,86	14,75	13,43	7,69
10,00	13,79	14,47	10,94	15,28	11,84	8,96
9,68	11,11	12,05	11,32	28,33	10,67	7,59
7,41	33,33	10,71	22,81	14,06	18,52	5,63

10,00	17,02	6,25	14,08	18,84	12,96	8,11
11,29	20,00	12,50	11,84	16,42	10,61	5,48
12,12	15,25	13,51	10,81	18,75	11,54	7,25
15,00	13,24	9,09	11,25	14,08	13,24	7,04
10,71	12,31	10,96	17,74	19,72	11,48	5,71
7,79	10,94	8,54	6,76	21,21	16,13	9,43
11,94	12,31	8,64	9,59	16,07	10,20	10,71
12,16	11,76	16,67	13,73	19,40	15,00	8,33
16,67	13,33	13,04	7,41	16,67	8,00	8,06
14,58	18,18	16,00	11,90	17,74	6,67	3,28
21,74	12,66	12,31	10,53	26,00	12,90	5,00
15,25	10,94	13,85	4,84	23,08	12,28	13,33
9,52	13,79	5,66	8,57	20,75	12,31	6,52
8,77	18,52	14,00	18,46	9,52	9,59	7,02
8,93	21,88	9,80	12,00	11,54	10,00	5,97
13,11	16,92	22,03	8,70	7,69	5,88	7,35
22,22	14,55	10,71	11,59	14,55	8,70	7,14

Доля структур, экспрессирующих MUC1, %

Группа 1 (контроль)	Группа 2 (баклофен, 3 ч.)	Группа 3 (баклофен + этанол, 3 ч.)	Группа 4 (баклофен, 4,5 ч.)	Группа 5 (баклофен + этанол, 4,5 ч.)	Группа 6 (баклофен, 24 ч.)	Группа 7 (баклофен + этанол, 24 ч.)
4,00	14,81	25,00	25,00	27,66	16,22	61,67
0,00	9,09	9,84	21,05	15,22	22,81	55,56
1,49	22,64	12,70	9,52	17,02	15,38	41,27
1,30	11,11	19,70	21,28	15,38	23,73	27,27
2,63	12,20	36,17	24,49	16,22	14,52	43,10
0,00	20,51	21,43	17,24	15,79	15,38	31,58
2,70	16,67	32,69	25,00	22,81	15,56	42,03
0,00	11,11	34,09	11,48	29,55	24,00	30,36
0,00	18,42	28,57	16,67	15,25	14,00	18,18
1,37	19,35	32,35	29,31	15,25	16,33	32,20
2,28	18,98	31,09	23,89	16,15	15,44	60,78
2,12	15,23	30,98	23,90	17,02	14,97	45,97
0,00	16,78	19,41	26,67	15,85	20,00	43,98
1,50	15,67	24,45	23,89	16,03	17,25	59,02
1,20	15,98	30,02	19,67	22,36	16,81	40,98
3,12	16,97	31,99	19,09	20,21	16,38	29,67
2,00	13,99	32,23	17,90	18,18	19,81	60,23
1,75	17,34	32,43	23,78	14,17	21,66	29,98
0,00	13,89	29,88	21,90	19,02	17,17	31,98
1,00	18,45	22,67	23,78	15,76	16,29	43,98
0,00	12,98	25,00	22,78	17,16	15,89	35,92
1,30	11,02	19,99	21,89	15,81	15,28	39,54
0,00	12,35	31,00	18,45	19,12	17,38	59,71
1,25	19,00	19,41	23,89	17,06	15,81	36,38
0,00	15,76	23,67	21,39	18,18	16,39	45,92
1,24	13,99	32,55	21,90	16,01	15,92	49,45
0,00	17,00	26,78	22,67	22,00	15,81	41,89
1,35	16,36	35,00	23,09	16,16	21,89	56,87
0,00	15,43	28,87	24,78	20,22	21,39	49,39
0,00	17,16	35,99	25,09	17,17	20,00	45,67
1,00	11,99	30,00	28,98	16,92	15,97	38,61
0,00	9,99	25,67	28,98	17,18	17,38	51,93

2,50	13,23	35,65	28,76	18,18	16,30	51,68
0,00	15,67	24,67	23,76	20,23	17,40	40,61
1,45	18,16	27,89	25,89	18,59	14,55	48,41
0,00	20,01	31,76	24,56	20,21	17,40	46,51
0,00	16,76	29,04	28,78	19,11	16,48	39,56
0,00	18,41	26,98	21,67	15,79	15,29	29,10
0,00	18,34	28,97	24,56	17,18	20,40	38,02
0,00	15,74	23,45	21,78	18,33	16,43	38,70
1,23	17,01	26,87	23,89	18,33	21,67	58,30
0,00	13,89	32,67	27,34	17,23	17,40	60,01
0,00	18,65	32,76	23,34	23,11	18,39	52,19
0,00	17,76	19,99	21,78	22,22	15,67	39,88
0,00	13,87	24,56	20,09	17,03	16,38	35,88
1,34	15,34	26,89	26,45	19,02	15,37	50,97
1,60	14,98	23,56	25,81	13,12	17,39	42,92
0,00	17,54	30,56	23,56	14,07	16,87	34,99
0,00	18,43	24,67	12,89	16,99	12,99	41,76
4,00	14,81	25,00	25,00	27,66	16,22	61,67

Доля структур, экспрессирующих VEGF-A, %

Группа 1 (контроль)	Группа 2 (баклофен, 3 ч.)	Группа 3 (баклофен + этанол, 3 ч.)	Группа 4 (баклофен, 4,5 ч.)	Группа 5 (баклофен + этанол, 4,5 ч.)	Группа 6 (баклофен, 24 ч.)	Группа 7 (баклофен + этанол, 24 ч.)
3,28	7,02	18,52	14,81	15,91	15,09	39,22
3,08	11,11	14,00	18,92	24,39	15,56	25,00
4,69	15,00	14,29	7,55	15,91	14,29	26,32
1,61	30,00	23,81	13,33	16,22	18,75	23,33
0,00	20,59	27,91	9,23	25,45	14,29	42,86
0,00	19,35	18,52	8,20	23,08	8,33	33,33
2,70	20,00	30,23	20,75	24,14	12,96	33,33
0,00	10,87	19,57	14,29	21,88	14,29	37,93
3,17	18,71	22,64	22,45	21,82	18,00	28,13
0,00	17,31	45,16	19,30	25,25	16,95	36,36
1,00	13,45	34,78	12,78	23,16	12,98	35,98
1,50	13,45	21,89	12,56	24,42	13,87	30,91
0,00	17,98	19,08	16,45	25,12	15,19	34,92
0,50	19,78	25,56	15,89	26,12	15,97	40,00
2,50	20,09	19,99	15,78	21,16	14,87	36,39
0,00	12,34	14,29	14,98	21,15	15,23	33,33
1,20	14,09	24,78	10,99	20,21	12,86	29,97
0,00	19,87	27,90	11,89	22,22	16,28	29,76
1,25	12,56	22,22	14,99	23,01	14,96	42,78
1,00	18,96	20,90	12,56	25,02	17,00	40,01
0,00	12,78	24,56	17,45	23,23	16,03	25,09
0,00	13,46	22,67	12,89	26,09	15,83	42,00
0,00	19,56	23,56	17,45	20,22	16,29	29,87
0,00	16,98	20,56	16,76	23,03	9,28	26,99
1,25	20,03	23,67	10,67	21,16	10,84	38,09
0,00	17,54	21,86	13,98	20,07	10,31	40,99
0,00	16,45	19,89	14,41	25,15	17,00	34,99
0,00	17,43	23,78	13,56	26,06	15,28	36,51
0,00	15,98	21,89	11,78	25,06	10,45	37,87
0,00	19,76	18,90	16,89	21,15	13,04	28,35
0,00	20,06	23,34	13,67	22,22	13,93	29,56
0,00	15,98	22,22	12,78	26,06	14,63	31,89

0,00	15,98	29,34	14,89	20,00	12,91	27,98
3,50	14,56	23,67	18,65	21,43	13,87	34,98
0,00	18,87	23,23	12,78	22,11	14,20	41,11
0,00	13,56	18,99	13,71	19,16	19,00	35,99
0,00	18,43	29,06	9,71	22,04	14,28	32,87
0,00	18,54	23,67	8,29	21,99	14,98	41,99
0,00	17,65	30,01	12,61	19,99	17,01	28,64
2,00	18,54	26,98	10,45	25,03	14,91	41,00
0,00	16,98	19,89	15,45	24,04	15,46	28,56
0,00	19,55	27,90	13,71	20,99	13,98	30,15
0,00	18,43	25,00	12,98	22,01	15,39	28,87
2,30	15,41	19,87	9,87	23,05	16,95	29,91
0,00	18,43	23,67	10,51	25,09	17,45	30,25
0,00	20,23	25,89	9,90	26,99	10,39	27,98
0,00	15,99	30,02	11,93	23,89	10,39	32,63
0,00	17,23	23,78	10,67	25,00	16,20	36,65
0,00	16,34	24,76	12,65	24,98	13,62	35,98
3,28	7,02	18,52	14,81	15,91	15,09	39,22

Доля структур, экспрессирующих SP-D, %

Группа 1 (контроль)	Группа 2 (баклофен, 3 ч.)	Группа 3 (баклофен + этанол, 3 ч.)	Группа 4 (баклофен, 4,5 ч.)	Группа 5 (баклофен + этанол, 4,5 ч.)	Группа 6 (баклофен, 24 ч.)	Группа 7 (баклофен + этанол, 24 ч.)
2,22	25,71	20,00	20,59	33,33	27,27	14,29
0,00	26,47	28,26	10,00	17,78	19,15	31,43
3,85	23,26	13,33	15,87	21,74	22,86	24,44
0,00	34,21	23,61	22,81	18,87	16,33	22,00
0,00	22,58	28,57	19,15	30,00	18,64	15,91
0,00	15,00	24,32	18,97	32,65	16,95	28,89
0,00	12,77	14,06	27,08	18,75	24,32	30,43
0,00	13,51	22,92	20,00	15,91	12,50	18,75
5,17	12,50	18,64	20,00	23,53	17,91	11,11
1,72	17,95	19,05	28,26	21,67	19,72	26,47
1,12	23,02	16,89	19,00	23,46	18,23	17,65
1,12	24,00	19,03	21,90	15,87	17,47	21,00
0,00	23,01	19,09	20,45	21,13	18,31	21,67
0,00	23,67	17,98	16,89	16,28	18,65	15,98
1,00	16,78	19,25	18,97	17,16	17,30	16,82
0,00	22,76	19,25	12,98	18,12	20,31	21,90
1,50	15,01	18,51	13,45	19,11	21,44	30,12
0,00	21,01	21,76	20,12	18,17	18,45	17,89
1,25	26,02	23,56	11,99	18,45	22,76	18,60
0,00	24,78	18,10	16,67	20,03	23,34	23,00
0,00	18,01	19,26	17,90	19,00	19,51	19,99
4,03	19,56	21,45	18,98	17,17	18,63	18,91
0,00	17,87	19,44	19,87	19,35	19,40	24,00
3,15	18,34	18,45	23,91	18,18	17,49	17,29
0,00	22,76	19,41	21,89	20,04	21,67	18,56
0,00	25,67	20,76	26,92	16,18	16,61	19,56
0,00	19,54	23,89	20,91	17,20	12,61	20,61
0,00	26,00	21,78	18,12	15,99	27,00	26,49
0,00	23,87	19,56	24,98	16,17	23,71	19,41
0,00	24,09	17,48	23,34	17,17	19,23	18,39
1,25	19,99	19,56	25,78	16,01	17,45	21,78

0,00	26,01	16,09	20,01	17,12	16,39	21,67
1,00	22,98	15,90	25,89	16,18	18,23	19,23
0,00	18,54	24,09	23,09	19,01	19,39	20,41
0,00	22,87	19,99	19,93	18,99	21,85	21,67
1,50	19,00	21,45	21,98	17,00	18,22	15,39
0,00	18,56	22,22	19,87	20,01	17,31	19,23
0,00	20,56	21,89	22,98	16,17	16,61	17,29
0,00	21,87	20,56	19,45	15,99	16,39	15,98
0,00	21,65	21,87	23,78	19,01	19,34	18,31
0,00	24,00	23,08	23,87	16,77	17,30	24,01
3,15	20,89	22,09	19,91	13,34	16,20	17,02
0,00	23,65	21,39	26,00	15,07	15,81	14,56
0,00	19,03	21,98	24,99	18,19	18,91	21,55
0,00	21,76	17,45	19,00	20,15	12,30	18,34
0,00	22,56	19,09	24,93	16,38	17,06	17,34
1,25	21,45	18,45	25,98	16,55	18,40	16,31
0,00	14,87	20,00	19,08	17,08	14,99	17,21
0,00	29,01	21,21	26,97	16,88	21,00	16,39
2,22	25,71	20,00	20,59	33,33	27,27	14,29