

ПОВРЕЖДЕНИЕ СЕРДЦА БАКЛОФЕНОМ

А. Р. Асанов¹, В. Т. Долгих², А. М. Голубев², И. А. Рыжков², А. В. Ершов^{2,3}, А. Ю. Дубенский²

¹ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

² Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Цель – выявить функционально-метаболические нарушения сердца, возникающие под влиянием токсических доз баклофена. **Материал и методы.** Проведено две серии острых опытов на крысах-самцах линии Wistar массой 200–300 г. Животным контрольной серии в желудок через зонд вводили 0,9 %-й раствор хлорида натрия из расчета 6 мл/кг массы тела, опытной серии – баклофен в дозе 145 мг/кг массы тела в физиологическом растворе хлорида натрия в желудок. Общую ингаляционную анестезию осуществляли севофлюраном 4 об. % с потоком кислорода 2 л/мин в индукционной камере. Животных фиксировали на операционном столике на спине. Самостоятельное дыхание осуществлялось через маску наркозного аппарата. Регистрировали электрокардиограмму, частоту сердечных сокращений (мин⁻¹), частоту дыхания (мин⁻¹), инвазивно измеряли артериальное давление прибором ВР-100. Забирали пробы артериальной крови для биохимических исследований. Эвтаназию осуществляли внутриартериальным введением 2 %-го раствора лидокаина под общей анестезией хлоралгидратом, затем забирали кусочки миокарда для морфологического исследования. **Результаты.** Установлено, что баклофен в токсических дозах нарушает функцию автоматизма и проводимости, вызывает брадикардию. Морфологически в сердечной мышце выявлены нарушения микроциркуляции в виде сепарации плазмы, стаза, сладжа и микротромбоза, периваскулярного отека и кровоизлияний, а также нарушения контрактуры кардиомиоцитов (их волнообразная деформация и гиперхромия ядер).

Ключевые слова: баклофен, морфофункциональные повреждения сердца.

Шифр специальности: 14.03.03 Патологическая физиология.

Автор для переписки: Асанов Алан Русланович, e-mail: alanasanov@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Баклофен – лекарственный препарат, относящийся к агонистам ГАМК_b-рецепторов, миорелаксант центрального действия [1–2]. Баклофен хорошо всасывается: 30 % всосавшегося препарата связывается с белками крови; 85 % – выводится из организма с мочой и фекалиями без изменения; 15 % – метаболизируется в печени при дезаминировании. Период полураспада продолжается от 1,5 до 4 ч. Баклофен применяется перорально и интратекально. Он уменьшает тонус скелетных мышц и оказывает умеренный анальгезирующий эффект [3–5], по структуре является производным γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) и сходен с аминалоном и фенибутом. От последнего баклофен отличается наличием атома хлора в параположении фенильного кольца [6]. Баклофен – это порошок белого цвета, мало-растворимый в воде, слаборастворимый в 96 %-м растворе этанола; практически не растворяется в ацетоне, диэтиловом эфире и хлороформе. Форма выпуска препарата – таблетки по 10 и 25 мг баклофена и раствор для интратекального введения в ампулах по 1, 2 и 5 мл (производитель Novartis pharma stein, Швейцария).

Баклофен синтезирован швейцарской компанией Ciba-Geigy в 1962 г., а в продажу поступил в 1970 г. [7]. Невысокая цена и легкая доступность сделали баклофен препаратом выбора для широкого спектра заболеваний, и его часто назначают пациентам в качестве миорелаксанта. Кроме того, эффективность баклофена отмечена при неразрешимой икоте, невралгии тройничного нерва, приобретенном нистагме, гастро-

эзофагеальном рефлюксе, токсикомании и алкогольном абстинентном синдроме [8–13].

Низкая стоимость и свободная реализация аптеками также способствуют повышенному спросу на баклофен среди молодежи, использующей его для достижения психотропного, одурманивающего эффекта, что нередко вызывает серьезные осложнения, порой даже летальные [14–15]. Проявления токсичности баклофена включают делирий, судороги, чрезмерное слюноотделение, головокружение, тошноту, рвоту, сонливость, артериальную гипотензию и кому, вплоть до летального исхода [16]. Артериальная гипертензия и тахикардия встречаются значительно чаще, особенно при назначении высоких доз препарата, но брадикардия и артериальная гипотензия могут также появляться и при низких дозировках [15–16]. В этой связи представляет большой интерес выявление повреждений сердца, возникающих под влиянием токсических доз баклофена, которые могут вызывать летальный исход.

Цель – выявить функциональные и метаболические нарушения сердца, возникающие под влиянием токсических доз баклофена.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Опыты проведены на крысах-самцах линии Wistar массой тела 200–300 г. За 12 ч до эксперимента животных лишали корма, но они имели доступ к воде. При выполнении опытов руководствовались ГОСТ

№ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами». Протоколы экспериментов были одобрены локальным этическим комитетом ФНКЦ РР (протокол № ВЮ 01/18 от 12.07.2018). Проведены две серии опытов. Животным контрольной серии в желудок через зонд вводили 0,9 %-й раствор хлорида натрия из расчета 6 мл/кг массы тела, опытной серии – баклофен по 145 мг/кг массы тела в физиологическом растворе в желудок через зонд. Ингаляционную анестезию осуществляли севофлюраном 4 об. % с потоком кислорода 2 л/мин в индукционной камере. Животных фиксировали на операционном столике на спине. Дыхание осуществлялось через маску наркозного аппарата. С целью инвазивного измерения артериального давления (АД) и забора артериальной крови катетеризировали сонную артерию (катетер PE-50). Режим гепаринизации катетеров предусматривал введение 0,2 мл раствора нефракционированного гепарина (50 ЕД/мл) после установки катетера, а в дальнейшем – по мере необходимости. Животных помещали на подогреваемую платформу многофункционального монитора Mouse Monitor S (INDUS Instruments, США). Температуру тела поддерживали в пределах 36,0–37,0 °С. Контрольных крыс подвергали тем же процедурам, за исключением введения баклофена. В ходе эксперимента осуществляли регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), частоты сердечных сокращений (ЧСС, мин⁻¹), частоты дыхания (ЧД, мин⁻¹), инвазивное измерение АД осуществляли прибором BP-100 (CWE, Inc., США). С этой целью установленный в хвостовой артерии катетер (24 G) соединяли с трансдюсером монитора PM-9000 Express (Mindray, Китай) с помощью катетера, заполненного 0,9 %-м раствором NaCl. Трансдюсер располагали на одном уровне с животным и предва-

рительно обнуляли по величине атмосферного давления. Значения артериального давления выводили на дисплей монитора в режиме реального времени. Кроме того, исследовали газовый состав и кислотно-основное состояние артериальной крови (pH, pCO₂, pO₂, HCO₃⁻, BE, sO₂), а также показатель гематокрита (Ht, %) и концентрацию гемоглобина (Hb, г/дл.), используя анализатор i-STAT (США) и картридж с реагентом i-STAT CG8+ Cartridge. Объем пробы крови для одного исследования составлял 0,2 мл. Забор проб крови проводили в исходном состоянии и по окончании эксперимента, т. е. через два часа после введения баклофена.

Эвтаназию осуществляли внутриартериальным введением 2 %-го раствора лидокаина под общей анестезией хлоралгидратом и после торакотомии, затем забирали кусочки миокарда для морфологического исследования. Материал фиксировали в 10 %-м нейтральном растворе формалина, затем обезживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином и исследовали с помощью микроскопа Nikon Eclipse Ni-U (Япония).

Для оценки достоверности различий показателей контрольной и опытной групп использовали критерий U Манна – Уитни. Анализируемые величины представлены в виде Me (25 %; 75 %).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для выявления возможных нарушений биоэлектрической активности сердца под влиянием баклофена регистрировали ЭКГ в общепринятой системе, включающей в себя три классических отведения Эйнтховена (I, II и III), одновременно осуществляя визуальный контроль на индикаторе. Анализ ЭКГ начинали с оценки ритма: выявления изменений автоматизма, возбудимости и проводимости. Определяли длитель-

HEART DAMAGE CAUSED BY BACLOFEN

A. R. Asanov¹, V. T. Dolgikh², A. M. Golubev², I. A. Rizhkov², A. V. Ershov^{2,3}, A. Yu. Dubenskiy²

¹ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

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

³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

The study aims to identify functional and metabolic disorders of the heart that occur under the influence of toxic doses of baclofen. **Material and methods.** Two series of vivisections were carried out on male Wistar rats weighing 200–300 g. Animals of the control series were injected with a 0.9 % sodium chloride solution into the stomach through a tube at the rate of 6 ml/kg of body weight. In the trial series, rats were injected into the stomach with baclofen in saline sodium chloride solution at a dose of 145 mg/kg body weight. General inhalation anesthesia was performed with sevoflurane 4 vol. % with an oxygen flow of 2 l/min in an induction chamber. The animals were fixated on their backs on the operating table. Spontaneous breathing was carried out through the mask of the anesthetic machine. The electrocardiogram, heart rate (min⁻¹), respiratory rate (min⁻¹) were recorded, and blood pressure was invasively measured with a BP-100 device. Arterial blood samples were taken for biochemical studies. Euthanasia was performed by intra-arterial injection of a 2 % solution of lidocaine under general anesthesia with chloral hydrate, and then pieces of the myocardium were taken for morphological examination. **Results.** It was found that baclofen in toxic doses disrupts the function of automatism and conduction, causes bradypnea. Morphologically, microcirculation disorders in the form of plasma separation, stasis, sludge and micro thrombosis, perivascular edema and hemorrhages, as well as cardiomyocytes damage (their wavy deformation and nuclear hyperchromatism) were revealed in the heart muscle.

Keywords: baclofen, morphofunctional damage to the heart.

Code: 14.03.03 Pathophysiology.

Corresponding Author: Alan R. Asanov, e-mail: alanasanov@yandex.ru

ность интервалов PQ и QT, амплитуду и конфигурацию зубцов P, R, S и T, ширину и конфигурацию комплекса QRS, сегмента ST.

В исходном состоянии (до введения баклофена) ЧСС, длительность интервалов и амплитуда зубцов ЭКГ не отличались от литературных данных. Через 2 ч выявлялось достоверное нарушение функции автоматизма в виде синусовой тахикардии. ЧСС постепенно возрастала до 480 мин⁻¹, в сравнении с контролем – 390 мин⁻¹ (табл.). Это могло быть следствием кардиотоксического действия баклофена и снижения сократимости миокарда, что закономерно уменьшало

сердечный выброс. Поэтому для поддержания нормального уровня АД организм включал срочный механизм компенсации – тахикардию. Кроме того, токсическое действие препарата на ЦНС и бульбарные центры ствола мозга вызывало брадикардию и, как следствие, – дыхательную гипоксию, которая также может индуцировать тахикардию. АД имело тенденцию к незначительному увеличению, что могло быть обусловлено реакцией симпатoadреналовой системы на химическую травму, индуцируемую токсическими дозами баклофена.

Таблица

Функционально-метаболические нарушения, вызываемые баклофеном Me (LQ; HQ)

Изучаемый показатель	Контроль	Баклофен
Количество животных	13	16
Масса тела, г	250 (240; 270)	265 (250; 330)
ЧСС, мин ⁻¹	390 (330; 405)	480 (460; 510)*
ЧД, мин ⁻¹	66 (56; 73)	32 (30; 35)*
АД ср., мм рт. ст.	95 (77; 100)	100 (96; 115)
pH, ед.	7,34 (7,29; 7,36)	7,28 (7,23; 7,30)*
pCO ₂ , мм рт. ст.	44,7 (42,3; 49,8)	53,3 (47,3; 64,9)*
pO ₂ , мм рт. ст.	58,5 (51,8; 66,3)	49,5 (36,8; 56,0)
SO ₂ , %	85,5 (80,3; 91,0)	78,0 (57,8; 87,0)
HCO ₃ , мэкв/л	25,2 (21,5; 26,4)	26,0 (25,0; 27,8)
BE, ммоль/л	-1,5 (-5,25; 0)	-1,5 (-2,0; 0,25)
Na ⁺ , ммоль/л	133,0 (133,0; 133,0)	139,0 (137,5; 140,5)
K ⁺ , ммоль/л	3,7 (3,6; 3,9)	5,1 (4,7; 5,6)*
Ca ²⁺ , ммоль/л	1,30 (1,15; 1,45)	1,57 (1,53; 1,60)
Глюкоза, ммоль/л	6,3 (5,6; 6,7)	5,5 (5,3; 5,6)

Примечание: * – p < 0,05 по отношению к контролю.

Анализ ЭКГ позволяет констатировать, что в конце наблюдения преобладали изменения в конечной части желудочкового комплекса (сегмента ST и зубца T), что, как известно, отражает функциональное состояние миокарда на уровне метаболизма [17]. При определении продолжительности сегмента ST у крыс возникают определенные трудности. Они связаны с высокой ЧСС и невозможностью дифференцировать переход сегмента ST в зубец T, что обусловлено малой продолжительностью этого сегмента и отсутствием плато потенциала действия желудочка крыс. В этой связи длительность сегмента ST не измеряли, а лишь учитывали его смещение относительно изоэлектрической линии.

У одних животных интервал ST смещался вниз, свидетельствуя об ишемии миокарда, у других – вверх от изоэлектрической линии, что, как известно, отражает существование в сердце участков «поврежденной «ткани» [13], характеризующейся неоднородностью

состояния в виде чередования полноценных кардиомиоцитов, находящихся в состоянии разной степени повреждения, но с еще сохранными ядрами.

Зубец T отличался разнообразной конфигурацией: в одних случаях он был куполообразным, в других – высоким островершинным, в третьих – двухфазным или отрицательным. Его амплитуда превышала в 1,3–1,5 раза исходный уровень, а у некоторых животных – даже в 2–3 раза. Подобные изменения вольтажа зубца T свидетельствуют о метаболических нарушениях, характерных для гипоксии и ишемии миокарда, индуцированных недостаточностью коронарного кровообращения [19]. Параллельно изменениям в конечной части желудочкового комплекса отмечалось удлинение электрической систолы и увеличение систолического показателя, представляющего отношение длительности электрической систолы к длительности сердечного цикла, выраженное в процентах, особенно в конце наблюдения.

Электрическая нестабильность сердца и появление аритмий, согласно современным представлениям, могут быть обусловлены активацией симпатико-адреналовой системы при гипоксических, ишемических и реоксигенационных состояниях [17]. Следствием такой активации является, с одной стороны, повышение содержания катехоламинов в крови, а с другой – увеличение уровня адреналина в миокарде, оказывающего аритмогенное действие [14, 17].

Таким образом, баклофен оказывает кардиотоксическое действие, что обуславливает электрическую нестабильность сердца, проявляющуюся синусовой тахикардией и атриовентрикулярными блокадами.

При гистологическом исследовании в миокарде левого желудочка выявлялись группы эозинофильных мышечных волокон (рис. 1). Ядра кардиомиоцитов в этих участках были нормохромными либо гиперхромными, т. е. окрашенными гематоксилином с различной интенсивностью. Отмечался интерстициальный отек. В этом случае пространство между мышечными волокнами было расширенным, с бледно-розовым содержимым (белок отечной жидкости).

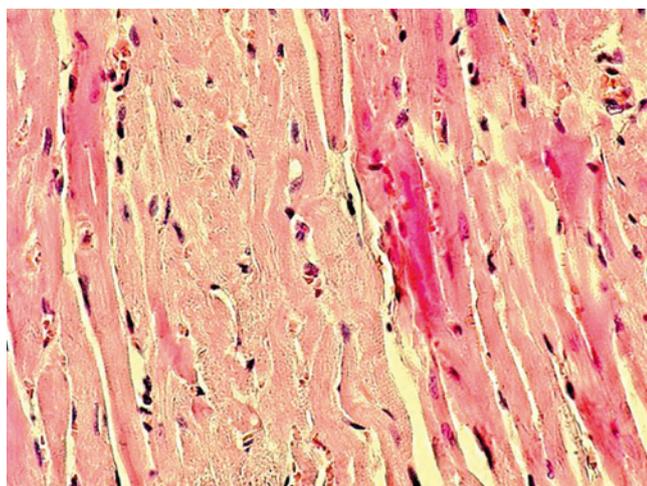


Рис. 1. Эозинофилия кардиомиоцитов

Обнаруживались отдельные фрагментированные мышечные волокна, что свидетельствовало об их альтерации. Цитоплазма многих мышечных волокон выглядела гомогенной, миофибриллы и поперечная исчерченность в таких мышечных волокнах не визуализировались (рис. 2).

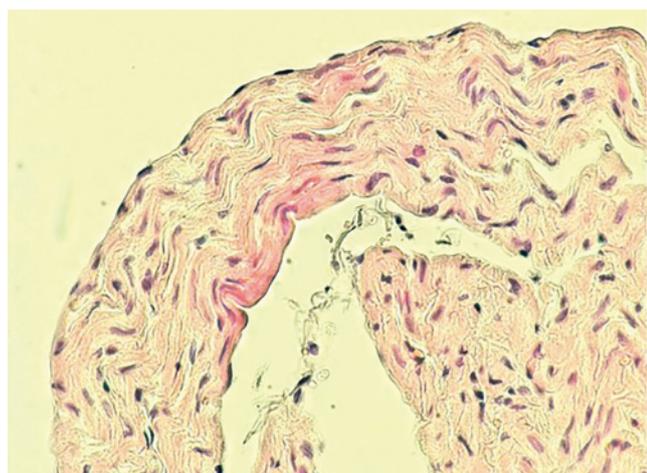


Рис. 2. Гомогенизированные мышечные волокна

Ядра эндотелиальных клеток оказались вытянутыми и были преимущественно гиперхромными – интенсивно окрашенными гематоксилином. Кроме того, встречались контрактурные повреждения мышечных волокон, а также фрагменты глыбчатого распада миофибрилл с клеточной реакцией вокруг них (рис. 3).

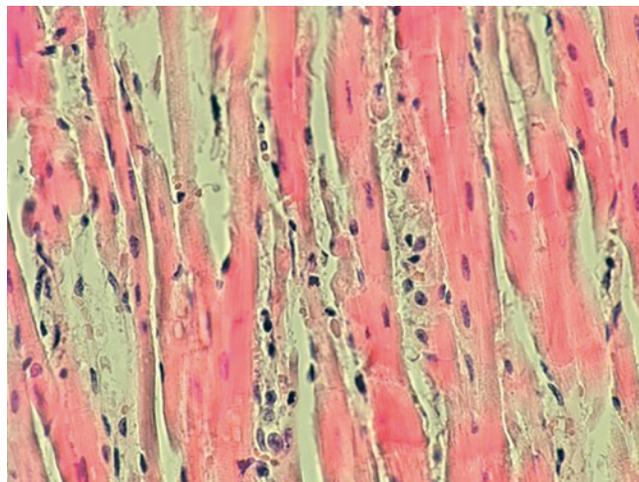


Рис. 3. Глыбчатый распад миофибрилл

В интрамуральных артериях миокарда отмечалось округление ядер эндотелиальных клеток, формирование перинуклеарных вакуолей гладких мышечных клеток, что свидетельствует об отеке гладких мышечных клеток (рис. 4). Ядра некоторых гладких мышечных клеток были вакуолизированы.

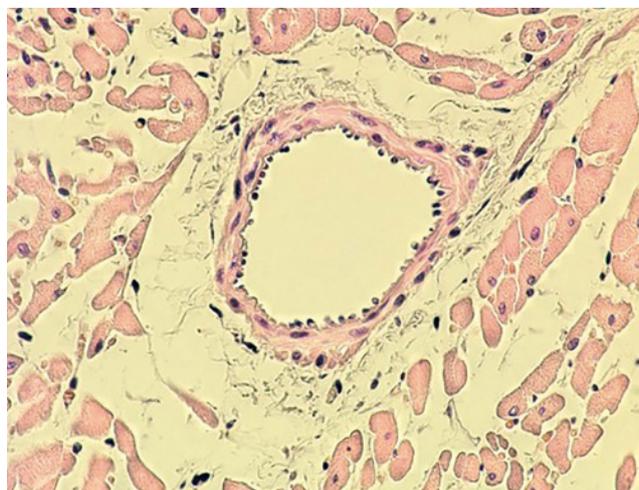


Рис. 4. Отек гладкомышечных структур интрамуральных сосудов

В межжелудочковой перегородке определялись эозинофильные мышечные волокна и интерстициальный отек. Аналогичные изменения в меньшей степени регистрировались в миокарде правого желудочка сердца, в частности нерезко выраженная эозинофилия, интерстициальный отек и неравномерное окрашивание ядер кардиомиоцитов. В большинстве ядер хроматин был представлен мелкими глыбками. Характерными были деапетозные перикапиллярные кровоизлияния в миокарде правого желудочка (рис. 5).

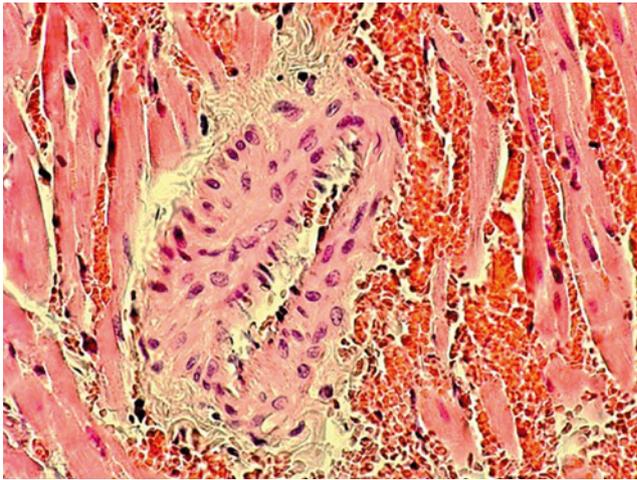


Рис. 5. Периваскулярные кровоизлияния

В папиллярной мышце отмечались периваскулярные кровоизлияния, полнокровие капилляров и венул, сладж-феномен (рис. 6). Выявлялось расширение лимфатических капилляров на границе правого и левого желудочков.

Баклофен оказывал токсическое действие не только на сердце, но и на другие органы и системы, нарушая гомеостаз. В частности, нарушения кислотно-основного состояния проявлялись в развитии респираторного субкомпенсированного ацидоза; изменении газового состава крови в виде снижения pO_2 и увеличения pCO_2 ; уменьшении содержания оксиге-

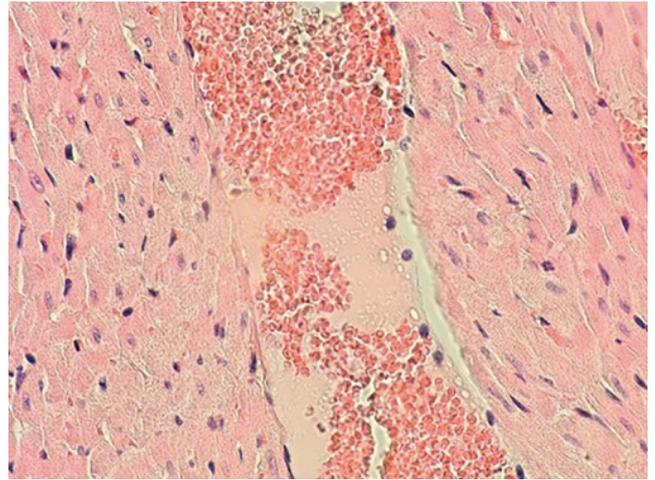


Рис. 6. Интракапиллярный сладж

моглобина и глюкозы; а также водно-электролитном дисбалансе, проявлявшемся увеличением содержания в сыворотке крови ионов калия и кальция.

Таким образом, результаты исследования позволили, во-первых, выявить функционально-метаболические нарушения и структурные повреждения сердца под влиянием баклофена, во-вторых, обосновать необходимость исследования молекулярных механизмов дыхательной недостаточности, индуцированной этим токсикантом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рачин А. П., Выговская С. Н., Нувахова М. Б., Воропаев А. А., Аверченкова А. А. Коррекция баклофеном повышенного мышечного тонуса при заболеваниях и травмах нервной системы // Терапия. 2017. Т. 15, № 5. С. 84–93.
2. Морозов И. Н., Славин К. И. Интратекальная баклофеновая терапия в России: национальный регистр спастических состояний // Современные технологии в медицине. 2018. Т. 10, № 4. С. 159–163. DOI 10.17691/stm2018.10.4.19.
3. Skalsky A. J., Fournier C. M. Intrathecal Baclofen Bolus Dosing and Catheter Tip Placement in Pediatric Tone Management // Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am. 2015. Vol. 26, No. 1. P. 89–93.
4. Garbutt J. C., Kampov-Polevoy A. B., Gallop R. et al. Efficacy and Safety of Baclofen for Alcohol Dependence: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial // Alcohol Clin Exp Res. 2010. Vol. 34, No. 11. P. 1849–1857.
5. Creamer V., Cloud G., Kossmehl P. et al. Intrathecal Baclofen Therapy Versus Conventional Medical Management for Severe Poststroke Spasticity, Results from a Multicentre, Randomized, Controlled, Open-Label Trial (SISTERS) // J. Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018. Vol. 89, No. 6. P. 642–650.
6. Торшин И. Ю., Громова О. А., Стаховская Л. В., Семенов В. А. Хемоактивный анализ молекул толперизона, тизанидина и баклофена: холинолитические, спазмолитические и анальгетические механизмы действия // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018. Т. 10, № 4. С. 72–80. DOI 10/14412/2074-2711-2018-4-72-80.
7. Rose A. K., Jones A. Baclofen: its Effectiveness in Reducing Harmful Drinking, Craving, and Negative Mood. A Meta-Analysis // Addiction. 2018. Vol. 113, No. 8. P. 1396–1406.
8. Бикмуллин Т. А., Левин М. С., Бариев Э. Р., Хакимова Ф. Н. Особенности ведения больных после установки баклофеновой помпы // Практическая медицина. 2017. № 1. С. 96–100.
9. Torshin I. Yu., Rudakov K. V. Combinatorial Analysis of the Solvability Properties of the Problems of Recognition and Completeness of Algorithmic Models Part 1: Factorization Approach // Pattern

REFERENCES

1. Rachin A. P., Vygovskaya S. N., Nuvakhova M. V., Voropaev A. A., Averchenkova A. A. Correction of Increased Muscular Tone Using Baclofen in Diseases and Injuries of the Nervous System // Terapiya. 2017. Vol. 15, No. 5. P. 84–93 (In Russian).
2. Morozov I. N., Slavin K. V. Intrathecal Baclofen Therapy in Russia: National Register of Spastic States // Sovremennye tehnologii v medicine. 2018. Vol. 10, No. 4. P. 159–163 (In Russian).
3. Skalsky A. J., Fournier C. M. Intrathecal Baclofen Bolus Dosing and Catheter Tip Placement in Pediatric Tone Management // Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am. 2015. Vol. 26, No. 1. P. 89–93.
4. Garbutt J. C., Kampov-Polevoy A. B., Gallop R. et al. Efficacy and Safety of Baclofen for Alcohol Dependence: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial // Alcohol Clin Exp Res. 2010. Vol. 34, No. 11. P. 1849–1857.
5. Creamer V., Cloud G., Kossmehl P. et al. Intrathecal Baclofen Therapy Versus Conventional Medical Management for Severe Poststroke Spasticity, Results from a Multicentre, Randomized, Controlled, Open-Label Trial (SISTERS) // J. Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018. Vol. 89, No. 6. P. 642–650.
6. Torshin I. Yu., Gromova O. A., Stakhovskaya L. V., Semenov V. A. Chemoreactome Analysis of Tolperisone, Tizanidine and Baclofen Molecules: Anticholinergic, Antispasmodic, and Analgetic Mechanisms of Action // Nevrologia, neyropsihiatriya, psikhosomatika. 2018. Vol. 10, No. 4. P. 72–80. (In Russian).
7. Rose A. K., Jones A. Baclofen: its Effectiveness in Reducing Harmful Drinking, Craving, and Negative Mood. A Meta-Analysis // Addiction. 2018. Vol. 113, No. 8. P. 1396–1406.
8. Bikmullin T. A., Levin M. S., Bariev E. R., Khakimova F. N. Features of Treatment after of Baclofen Pump Implantation // Prkticheskaya meditsina. 2017. No. 1. P. 96–100. (In Russian).
9. Torshin I. Yu., Rudakov K. V. Combinatorial Analysis of the Solvability Properties of the Problems of Recognition and Completeness of Algorithmic Models Part 1: Factorization Approach // Pattern Recognition and Image Analysis. 2017. Vol. 27, No. 1. P. 16–28. DOI 10.1134/S1054661817010151

- Recognition and Image Analysis. 2017. Vol. 27, No. 1. P. 16–28. DOI 10.1134/S1054661817010151.
10. Тагиров А. А., Ларионов С. С. Острые преднамеренные отравления медикаментозным препаратом «баклофен» у подростков // Успехи современного естествознания. 2014. № 6. С. 94.
 11. Михайлов А. Ю., Березина И. Ю., Поцхверия М. М., Сумский Л. И. Электроэнцефалограмма, имитирующая умирание головного мозга, при остром отравлении баклофеном // Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2017. Т. 6, № 4. С. 371–375. DOI 10.23934/2223-9022-217-6-4-371-375.
 12. Lindsay C., Kouzouna A., Simcox C., Pandyan A. D. Pharmacological Interventions Other than Botulinum Toxin for Spasticity after Stroke // Cochrane Database Syst Rev. 2016. No. 10. DOI 10.1002/14651858.CD010362.pub2.
 13. Гольдзон М. А., Долгих В. Т., Гирш А. О. Нарушение системной гемодинамики, сократимости и метаболизма миокарда при тяжелой термической травме в эксперименте и их коррекция // Общая реаниматология. 2012. Т. 8, № 3. С. 14–17. DOI 10.1002/14651858.CD010362.pub2.
 14. Гриценко Н. С., Долгих В. Т., Гриценко К. К., Русаков В. В., Пальянов С. В., Золотов А. Н. Патологические аспекты повреждающего действия изониазида на сердечно-сосудистую систему // Клиническая патофизиология. 2018. Т. 24, № 2. С. 59–68.
 15. Oberhuber D., Frank M., Flammer A. J. Heart Failure // Praxis. 2017. Vol. 106, No. 21. P. 1145–1154.
 16. Papadimitriou L., Hamo C. E., Butler J. Heart Failure Guidelines in Pharmacotherapy // Handbook of Experimental Pharmacology. 2017. Vol. 243. P. 109–129.
 17. Долгих В. Т. Повреждение и защита сердца при острой смертельной кровопотере. Омск : ОГМА, 2002. 203 с.
 10. Tagirov A. A., Larionov S. S. Acute Deliberate Poisoning with the Drug “Baclofen” in Adolescents // Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. 2014. No. 6. P. 94. (In Russian).
 11. Mikhaylov A. Yu., Berezina I. Yu., Potskhveriya M. M., Sumsky L. I. Electroencephalography Showing Dying Brain in a Patient with Acute Baclofen Poisoning // Zhurnal im. N. V. Sklifosovskogo. Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch. 2017. Vol. 6, No. 4. P. 371–375. (In Russian).
 12. Lindsay C., Kouzouna A., Simcox C., Pandyan A. D. Pharmacological Interventions Other than Botulinum Toxin for Spasticity after Stroke // Cochrane Database Syst Rev. 2016. No. 10. DOI 10.1002/14651858.CD010362.pub2.
 13. Goldzon M. A., Dolgikh V. T., Girsh A. O. Violation of Systemic Hemodynamics, Contractility and Myocardial Metabolism in Severe Thermal Injury in the Experiment and their Correction // Obshchaya Reanimatologiya. 2012. Vol. 8, No. 3. P. 14–17. (In Russian).
 14. Gritsenko N. S., Dolgikh V. T., Gritsenko K. K., Rusakov V. V., Palyanov S. V., Zolotov A. N. Pathophysiological Aspects of the Damaging Effect of Isoniazid on the Cardiovascular System // Klinicheskaya patofiziologiya. 2018. Vol. 24, No. 2. P. 59–68. (In Russian).
 15. Oberhuber D., Frank M., Flammer A. J. Heart Failure // Praxis. 2017. Vol. 106, No. 21. P. 1145–1154.
 16. Papadimitriou L., Hamo C. E., Butler J. Heart Failure Guidelines in Pharmacotherapy // Handbook of Experimental Pharmacology. 2017. Vol. 243. P. 109–129.
 17. Dolgikh V. T. Povrezhdenie i zashchita serdtsa pri ostroi smertelnoi krovopotere. Omsk: 2002. 203 p. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Асанов Алан Русланович – аспирант кафедры патофизиологии, Институт высшего и дополнительного профессионального образования, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия.

E-mail: alanasanov@yandex.ru

Долгих Владимир Терентьевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии критических состояний, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия.

E-mail: prof_dolgoh@mail.ru

Голубев Аркадий Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий лабораторией патологии клетки при критических состояниях, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия.

E-mail: arkadygolubev@mail.ru

Рыжков Иван Александрович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией экспериментальных исследований, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия.

E-mail: named21@gmail.ru

Ершов Антон Валерьевич – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальных исследований, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия; профессор кафедры патофизиологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия.

E-mail: salavatprof@mail.ru

Дубенский Алексей Юрьевич – врач – анестезиолог-реаниматолог, клинический ординатор, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия.

E-mail: dubkoal@gmail.com

ABOUT THE AUTHORS

Alan R. Asanov – Postgraduate, Department of Pathophysiology of the Institute of Higher and Additional Professional Education, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia.

E-mail: alanasanov@yandex.ru

Vladimir T. Dolgikh – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honoured Science Worker of the Russian Federation, Chief Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology of Critical States, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia.

E-mail: prof_dolgoh@mail.ru

Arkady M. Golubev – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honoured Worker of Science of the Russian Federation, Head, Laboratory of Cell Pathology in Critical Conditions, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia.

E-mail: arkadygolubev@mail.ru

Ivan A. Rizhkov – Candidate of Sciences (Medicine), Leading Researcher, Head, Laboratory for Experimental Research, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia.

E-mail: named21@gmail.ru

Anton V. Ershov – Doctor of Sciences (Medicine), Leading Researcher, Laboratory for Experimental Research, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia; Professor of the Pathophysiology Department, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow, Russia.

E-mail: salavatprof@mail.ru

Aleksey Yu. Dubenskiy – Anaesthesiologist-reanimatologist, Resident Medical Officer, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia.

E-mail: dubkoal@gmail.com