

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПАРАДОКСАЛЬНОГО ЭФФЕКТА ОСТРОГО ОТРАВЛЕНИЯ СИНТЕТИЧЕСКИМИ ПСИХОАКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ В СОЧЕТАНИИ С ЭТАНОЛОМ

DOI: 10.17691/stm2018.10.3.21

УДК 615.916

Поступила 10.01.2018 г.



Н.А. Щелчкова, к.б.н., зав. отделом молекулярно-клеточных технологий ЦНИЛ¹;

доцент кафедры нейротехнологий Института биологии и биомедицины²;

А.В. Ларченко, врач-терапевт³;

С.А. Разгулин, д.м.н., зав. кафедрой медицины катастроф¹;

С.А. Мудрова, зав. токсикологическим отделением³;

М.А. Суворов, к.м.н., доцент, врач-терапевт³;

С.А. Кудрявцев, к.м.н., доцент, врач-терапевт³;

М.В. Лямкин, к.м.н., врач-терапевт³;

Я.В. Кауров, д.м.н., доцент, врач-терапевт³

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

²Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Н. Новгород, 603950, проспект Гагарина, 23;

³Городская больница №33, Н. Новгород, 603076, пр. Ленина, 54

В настоящее время огромную актуальность приобретает проблема изучения патофизиологических механизмов острых отравлений, вызванных использованием потребителями психоактивных веществ, в частности катинонов, для фармакологического усиления действия этилового алкоголя, и особенностей развивающегося интоксикационного синдрома. К классу синтетических катинонов относятся ряд соединений с наркотическим потенциалом, а также лекарственные препараты, например имипрамин.

Цель исследования — изучение влияния этилового алкоголя при острых отравлениях имипрамином на поведение животных и активность некоторых ферментов печени и антиоксидантной системы.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 167 пациентов токсикологического центра с отравлениями синтетическими психоактивными веществами и этиловым алкоголем, а также 70 крыс-самцов линии Wistar. Из животных создали четыре группы, которым вводили физиологический раствор, имипрамин, этанол и имипрамин в сочетании с этанолом. Изучали ориентировочно-исследовательское поведение крыс, активность ферментов печени и антиоксидантной системы.

Результаты. Установлено, что при остром отравлении этанолом и имипрамином восстановление ориентировочно-исследовательского поведения животных происходит быстрее, угнетение ферментативной активности печени (этанолдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы) и антиоксидантной системы (каталазы и супероксиддисмутазы) наблюдается, однако, в меньшей степени, чем при острой интоксикации имипрамином.

Ключевые слова: интоксикация организма; психотропные вещества; имипрамин; этанол; поведение крыс при отравлении; комбинация катинонов с этанолом.

Как цитировать: Shchelchkova N.A., Larchenko A.V., Razgulin S.A., Mudrova S.A., Suvorov M.A., Kudryavtsev S.A., Lyamkin M.V., Kaurov Ya.V. Pathophysiological mechanisms of paradoxical effect of acute poisoning by synthetic psychoactive substances in combination with ethanol. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2018; 10(3): 168–174, <https://doi.org/10.17691/stm2018.10.3.21>

English

Pathophysiological Mechanisms of Paradoxical Effect of Acute Poisoning by Synthetic Psychoactive Substances in Combination with Ethanol

N.A. Shchelchkova, PhD, Head of Molecular and Cell Technologies Department,

Central Scientific Research Laboratory¹; Associate Professor, Department of Neurotechnologies, Institute of Biology and Biomedicine²;

Для контактов: Щелчкова Наталья Александровна, e-mail: n.shchelchkova@mail.ru

A.V. Larchenko, Therapist³;
S.A. Razgulin, MD, DSc, Head of the Catastrophe Medicine Department¹;
S.A. Mudrova, MD, Head of the Toxicological Unit³;
M.A. Sudorov, MD, PhD, Associate Professor, Therapist³;
S.A. Kudryavtsev, MD, PhD, Associate Professor, Therapist³;
M.V. Lyamkin, MD, PhD, Therapist³;
Ya.V. Kaurov, MD, DSc, Associate Professor, Therapist³

¹Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia;

²Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, 23 Prospekt Gagarina, Nizhny Novgorod, 603950, Russia;

³Municipal Hospital No.33, 54 Prospekt Lenina, Nizhny Novgorod, 603076, Russia

At present, there exists a vital problem of studying pathophysiological mechanisms of acute poisoning and the developing intoxication syndrome caused by taking psychoactive substances by the users, e.g. cathinones, to stimulate pharmacologically the effect of ethyl alcohol. A number of compounds with a narcogenic potential and some medicinal preparations, e.g. imipramine, are referred to the class of synthetic cathinones.

The aim of the study was to study the effect of ethyl alcohol on animal behavior and the activity of some enzymes of the liver and the antioxidant system in acute imipramine poisoning.

Materials and Methods. 167 patients of the Toxicological Center with poisoning by synthetic psychoactive substances and ethyl alcohol as well as 70 Wistar rats participated in the study. The animals were divided into 4 groups: those who were injected with physiological solution, imipramine, ethanol, and imipramine in combination with ethanol. Orientation and exploratory behavior of the rats, the activity of the liver and antioxidant system enzymes have been investigated.

Results. It has been established that in acute ethanol and imipramine poisoning, restoration of orientation and exploratory behavior of the rats occurs more rapidly, inhibition of the enzymatic activity of the liver (ethanol dehydrogenase, lactate dehydrogenase) and the antioxidant system is noted but to a less extent than in acute imipramine intoxication.

Key words: body intoxication; psychotropic substances; imipramine; ethanol; rat behavior in poisoning; combination of cathinones with ethanol.

Введение

Использование потребителями синтетических наркотических психоактивных средств (катинонов) для фармакологического усиления действия небольших доз этилового алкоголя — серьезная проблема современной токсикологии. Комбинированное их употребление отражается на особенностях формирования патофизиологических реакций, что приводит к патоморфозу развивающейся в этих случаях патологии.

В клинической картине острых отравлений синтетическими психотропными веществами доминирует проявление сверхинтенсивного воздействия ксенобиотика на ЦНС. Развиваются токсические и метаболические нарушения: гипоксия, изменение процессов окислительного фосфорилирования, дисбаланс в про- и антиоксидантных системах [1].

О значении совместного воздействия на организм наркотиков и этанола мнения ученых расходятся. Одни придерживаются традиционного представления о существенном усилении этанолом токсичности различных психотропных веществ (например, авторы работы [2]), другие на основании анализа значительного количества клинического материала доказывают, что при концентрации алкоголя в крови до 3 г/л течение и исходы указанных отравлений по сравнению с интоксикациями, вызванными психотропными препаратами, более благоприятны [3].

Существует определенный ряд аналогов синтетических катинонов, которые выпускаются в качестве

лекарственных средств и обладают схожими свойствами. К таким фармакологически активным веществам относится и имипрамин. Он представляет собой фармакологический препарат группы антидепрессантов, который обладает антидепрессивным, тимолептическим, психостимулирующим и антидиуретическим действием [4].

Имипрамин ингибирует обратный захват нейромедиаторных моноаминов (норадреналин, дофамин, серотонин и др.) пресинаптическими нервными окончаниями нейронов, тем самым увеличивая их уровень в синаптической щели и усиливая физиологическую активность. Нейротропность препарата определяет степень выраженности признаков поведенческой депрессии и уровень эмоциональной тревожности после отравления.

Использование имипрамина с алкоголем, так же как и в случае с синтетическими наркотиками, представляет интерес, поскольку механизм и последствия комбинированного отравления психофармакологическими препаратами с этанолом изучены слабо.

Цель исследования — изучение влияния этилового алкоголя при острых отравлениях имипрамином на поведение животных и активность некоторых ферментов печени и антиоксидантной системы.

Материалы и методы

На первом этапе в исследовании участвовали 167 пациентов токсикологического центра Городской боль-

ницы №33 Н. Новгорода, которые были разделены на три группы:

- 1-я (n=67) — отравления различными синтетическими психоактивными веществами;
- 2-я (n=51) — отравления этиловым алкоголем;
- 3-я (n=49) — отравления синтетическими психоактивными веществами в сочетании с этиловым алкоголем.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрено Этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета. От каждого пациента получено информированное согласие.

На втором этапе исследования проводилось на базе ЦНИЛ Приволжского исследовательского медицинского университета (Н. Новгород). Объектом исследования явились половозрелые белые крысы-самцы линии Wistar массой 280–300 г (70 особей). Все манипуляции с животными проводили в соответствии с нормативами, указанными в руководстве «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» (National Research Council, 2011); с национальным стандартом РФ ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики»; с этическими принципами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 2006). Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета.

Для проведения эксперимента были выделены 4 группы животных:

- 1-я (n=10) — введение физиологического раствора (контроль);
- 2-я (n=10) — введение имипрамина;
- 3-я (n=10) — введение этанола;
- 4-я (n=10) — введение имипрамина в сочетании с этанолом.

Острое отравление этанолом у животных вызывали внутрибрюшинным введением 33% раствора этилового спирта (этанола) в дозе 5 г/кг массы тела. Имипрамин вводили из расчетной дозы LD₅₀=79 мг/кг массы тела. Сочетанное отравление вызывали последовательным введением этанола в дозе 5 г/кг и через 10 мин — имипрамина в расчетной дозе LD₅₀=79 мг/кг массы тела. После выхода животных экспериментальных групп из комы и спустя 12 ч после выхода проводили исследование ориентировочно-исследовательского поведения в тесте «Открытое поле» по стандартной методике.

Для визуализации движения животных и дальнейшей обработки данных использовали программу SMART ver.3.0. Оценивали горизонтальную и вертикальную активность, а также реакции груминга и фризинга (замирания).

На третьем этапе исследования проведено изучение активности ферментов печени и антиоксидантной системы, участвующих в формировании интоксикационного синдрома. Из оставшихся 30 животных сформированы 3 группы:

- 1-я, контроль (n=10) — введение физиологического раствора;
- 2-я (n=10) — введение имипрамина;
- 3-я (n=10) — введение имипрамина и этанола.

Через 12 ч после выхода из комы проводили эвтаназию животных для определения активности ферментов — этанолдегидрогеназы (ЭДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в печени и ферментов антиоксидантной системы в эритроцитах — супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы — стандартными спектрофотометрическими методами.

Данные обрабатывали с помощью пакета Statistica 10.0. Полученные результаты представлены как среднее (M) ± стандартная ошибка среднего (SEM). Достоверность различий определяли с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни и критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

Проведенный анализ клинического материала в токсикологическом центре Городской больницы №33 с целью определения времени выхода пациентов разных групп из наркотической комы показал статистически значимое снижение времени выхода из комы в группе с комбинированным отравлением различными синтетическими психоактивными веществами и этанолом относительно показателей групп с изолированными отравлениями этими веществами (табл. 1).

Выявленные парадоксальные результаты совместного воздействия психоактивных веществ и этанола на клиническую картину и состояние центральной нервной системы у токсикологических пациентов подтолкнули нас к проведению экспериментального исследования с целью выявить патофизиологические механизмы возникновения подобных эффектов при использовании лекарственных препаратов.

Результаты исследования поведенческих реакций крыс в тесте «Открытое поле» при различных видах острой интоксикации представлены в табл. 2.

После выхода из комы при действии имипрамина дистанция, которую проходили животные, помещенные в установку «Открытое поле», сокращается почти в 2 раза относительно контрольных значений, а через 12 ч — еще более чем на 50%. У животных после выхода из алкогольной комы наблюдается аналогичная тенденция: уровень горизонтальной активности у крыс снижается через 12 ч более чем в 2 раза по сравнению с показателями контрольной группы. При сочетанном применении имипрамина и этанола пройденная дистанция уменьшается на 76% по сравнению с исходными показателями пройденного пути, но уже через 12 ч восстанавливается до контрольных показателей.

Анализ значения количества вертикальных стоек показал, что после внутрибрюшинного введения имипрамина (2-я группа) данный показатель снижается на 69%, через 12 ч — на 98% относительно показателей

Т а б л и ц а 1

Длительность расстройства сознания и концентрация этанола у пациентов с моноотравлением психофармакологическими препаратами и при комбинации их с этанолом (M±SEM)

Показатель	Синтетические психоактивные вещества (n=67)	Этанол (n=54)	Синтетические психоактивные вещества и этанол (n=46)
Время в коме, ч	4,7±0,2	5,3±0,3	3,9±0,4*
Концентрация этанола в крови, ‰	0	3,7±1,7*	1,5±1,1*

* — статистически значимые различия значений с группой с моноотравлением психофармакологическими препаратами, p<0,05.

Т а б л и ц а 2

Поведение крыс в тесте «Открытое поле» под влиянием острой интоксикации психофармакологическими препаратами, этанолом и их комбинацией (M±SEM)

Время наблюдения	1-я группа — физиологический раствор (контроль) (n=10)	2-я группа — имипрамин (n=10)	3-я группа — этанол (n=10)	4-я группа — имипрамин в сочетании с этанолом (n=10)
Горизонтальная активность (пройденный путь), мм:				
сразу после выхода из комы	2054,0±96,6	1052,8±18,5*	1523,6±21,7*	448,8±9,1*
через 12 ч после выхода из комы	2054,0±96,6	494,2± 8,2*#	883,7±5,1*#	2020,2±2,0#
Вертикальная активность (количество вертикальных стоек за 5 мин):				
сразу после выхода из комы	8,91±1,07	3,67±0,83*	0,50±0,02*	0*
через 12 ч после выхода из комы	8,91±1,07	0,17±0,11*#	3,0±0,27*#	5,17±0,91*#
Длительность груминга, с:				
сразу после выхода из комы	10,50±1,58	1,98±0,60*	8,86±1,34	1,37±0,34*
через 12 ч после выхода из комы	10,50±1,58	6,44±1,21*#	15,74±2,51*#	13,40±2,25#
Длительность реакции замирания, с:				
сразу после выхода комы	0,48±1,17	80,81±30,3*	43,31±12,8*	175,64±8,96*
через 12 ч после выхода из комы	0,48±1,17	122,31±22,11*	26,36±6,32*	3,23±0,82*#

* — различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой; p<0,05, критерий Манна–Уитни; # — по сравнению со значением «сразу после выхода из комы»; p<0,05, критерий Вилкоксона.

контроля. 3-я группа (этанол) характеризовалась снижением значения данного показателя после выхода животных из комы примерно на 95%, через 12 ч отмечено некоторое восстановление возможности принимать вертикальное положение, однако количество вертикальных стоек не достигает уровня контрольной группы. После совместного введения токсических агентов (4-я группа) количество вертикальных стоек после выхода из комы снижалось до нуля. Через 12 ч наблюдается восстановление данного показателя, который достигает 58% от контрольных значений.

Вегетативная и эмоциональная реакции, определяемые по времени груминга, у экспериментальных животных после применения психотропного вещества и его сочетания с алкоголем характеризовались достоверным снижением (во 2-й и 4-й группах) на 91 и 97% соответственно по сравнению с контрольным значением. В 3-й группе значимых изменений не выявля-

но. Отметим, что через 12 ч после выхода из комы длительность груминга увеличивалась во всех экспериментальных группах, причем во 2-й группе она не достигала контрольных значений, в 3-й группе с этанолом обнаружены максимально высокие показатели и лишь при комплексном воздействии имипрамина и этанола результаты не отличались от контроля.

Изучение длительности реакции замирания, запредельного торможения на фоне приема психотропных веществ выявило многократное превышение фоновых показателей у животных после выхода из комы во всех исследуемых группах. Однако через 12 ч продолжительность времени иммобилизации во 2-й и 3-й группах сохранялась на высоком уровне относительно контроля, а в 4-й группе с сочетанным воздействием имипрамина и этанола отмечались наиболее близкие к фоновым показателям значения, хотя и статистически значимо превышающие их.

Таблица 3

Активность некоторых ферментов у крыс через 12 ч после острого отравления имипрамином и его сочетанием с этанолом (M±SEM)

Ферменты	Физраствор — контроль (n=10)	Имипрамин (n=10)	Имипрамин с этанолом (n=10)
Гомогенат печени, нмоль НАДН/мин·мг белка:			
ЭДГ	4,65±0,9	2,33±0,21*	2,58±0,43*
ЛДГ	11,6±1,35	2,8±0,46*	3,1±0,69*
Гемолизат эритроцитов, мкмоль/мин·мг Hb:			
СОД,	1,78±0,21	0,64±0,09*	1,66±0,16**
каталаза	0,71±0,04	0,18±0,02*	0,32±0,04**

* — статистически значимые различия значений с контролем, $p \leq 0,05$; # — между опытными группами, $p \leq 0,05$.

Анализ ориентировочно-исследовательского поведения, в том числе вегетативной и эмоциональной реакции животных, после острого отравления показал, что через 12 ч после выхода из комы при комплексном применении имипрамина и этанола наблюдается положительная динамика в восстановлении горизонтальной и вертикальной активности и по реакциям груминга и замиранья. Таким образом, результаты экспериментов подтвердили парадоксальную клиническую картину и состояние центральной нервной системы у животных после отравления имипрамином и этанолом.

Следующим этапом изучения действия острого отравления психотропным веществом и его сочетанием с этанолом на животных явилось определение активности ЭДГ и ЛДГ в печени крыс и ферментов антиоксидантной системы в гемолизате эритроцитов (СОД и каталазы) (табл. 3).

Этанолдегидрогеназа катализирует окисление спиртов и восстановление альдегидов в присутствии коферментов НАД и НАДН. Это один из ключевых ферментов, участвующих в метаболизме алкоголя в организме [5, 6].

Через 12 ч после выхода из комы, вызванной применением имипрамина и его сочетания с этанолом, в гомогенате печени животных обнаружено статистически значимое снижение активности ЭДГ по сравнению с контрольными показателями (2,33±0,21; 2,58±0,43 и 4,65±0,90 нмоль НАДН/мин·мг белка соответственно). Однако достоверных различий между опытными группами не установлено.

При определении активности ЛДГ в гомогенатах печени крыс после острого отравления обнаружена аналогичная тенденция. Выявлено статистически значимое снижение активности ЛДГ во 2-й (имипрамин) и 3-й группах (имипрамин + этанол) относительно контрольных показателей (1-я группа).

Принимая во внимание данные об образовании активных форм кислорода (АФК) (O_2^- , H_2O_2) при изменениях активности ферментов метаболизма ксенобиотиков, в том числе системы цитохрома P450, возникающих в ответ на высокие концентрации препаратов в организме, необходимо провести монито-

ринг ферментов антиоксидантной защиты — СОД и каталазы.

Внутрибрюшинное введение имипрамина приводит к снижению активности СОД по сравнению с контролем в 3 раза. Сочетанное применение токсикантов вызывает снижение активности СОД лишь на 20%. Причем выявлены статистически значимые различия между опытными группами, что может быть связано с известным свойством алкоголя — выступать в качестве ловушки ОН-радикалов [7].

При определении активности каталазы в гемолизате эритроцитов крови крыс наблюдали снижение активности фермента во 2-й группе относительно контроля в 4 раза. В 3-й группе активность каталазы снижается в 2 раза относительно контрольных значений, однако она статистически значимо выше значений 2-й группы.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют, что сочетание имипрамина с этанолом через 12 ч после применения не усугубляет интоксикацию организма по уровню активности ферментов печени и антиоксидантной системы.

Обсуждение

Полученные нами клинические данные перекликаются с работами [8] и [9], где отмечено, что у пациентов, употреблявших этанол совместно с фармакологическими препаратами, достоверно короче продолжительность нарушений сознания и дыхания. Причем это объясняется применением более ранних лечебных мероприятий в ответ на ускоренную клинику отравления при сочетанном применении препаратов и этанола.

Наши исследования ставили цель оценить патофизиологические и биохимические механизмы, формирующиеся под действием двух токсикантов. Экспериментально подтверждено, что двигательную активность после выхода из комы более всего угнетает совместное применение имипрамина и этанола, менее угнетающе действует введение только имипрамина и наименьшим образом пройденную дистанцию

сокращает этанол. Однако при совместном применении имипрамина и этанола дистанция восстанавливается быстрее, чем в других группах. Это свидетельствует о степени угнетения как коры головного мозга, так и о состоянии общего тонуса организма, мышечной силы и выносливости, т.е. об общей энергообеспеченности организма.

Вертикальную активность — количество стоек на задних лапах (с опорой на стенку арены или без опоры) — принято связывать как с активностью коры головного мозга, так и с деятельностью варолиева моста и среднего мозга, отвечающих за сохранение равновесия. Иными словами, на варолиев мост и средний мозг (подкорковые структуры, отвечающие за сохранение равновесия), угнетающее действие в большей степени оказывало совместное применение этанола и имипрамина, но восстановление функций данных структур наступало быстрее.

Однако на фоне благоприятного восстановления поведенческих реакций при совместном применении имипрамина и этанола анализ детоксицирующих систем обнаружил многократное ингибирование активности ферментов в печени. Известна тесная метаболическая связь между обменами субстратов и продуктов этанолдегидрогеназной и лактатдегидрогеназной реакций (этанол-ацетальдегид и лактат/пируват) [10]. ЛДГ как фермент гликолиза играет важную роль в регуляции энергетического обмена клетки. Таким образом, сниженная ферментативная активность позволяет говорить также об энергетическом истощении во всех экспериментальных группах.

Механизм каталитического гидроксирования субстратов цитохромов P450 сложен, включает несколько стадий и сопровождается генерированием АФК (супероксид анион-радикал, гидросупероксид, гидропероксид), которые образуются за счет неполного сопряжения, т.е. несоответствия стехиометрии реакционного цикла [11].

Отрицательное влияние этанола, сочетанного с применением имипрамина, показано в эксперименте Е. Тапака с микросомами печени человека [12].

К защитным механизмам в условиях острых отравлений организма относят ферменты антиоксидантной системы. СОД является одним из основных ферментов этой системы, катализирующих реакцию дисмутации супероксидных анион-радикалов, поддерживая их концентрацию в клетке на низком уровне. СОД также способствует уменьшению вероятности образования еще более активного синглетного кислорода. Образовавшаяся в результате дисмутации перекись водорода инактивируется каталазой с образованием воды. Снижение активности ферментов может возникнуть вследствие чрезмерной нагрузки на антиоксидантную систему под действием спирта и психотропного вещества. Результатом истощения ферментов является рост пула потенциальных окислителей, образующихся в ходе неполной деградации имипрамина и этанола.

Неоднозначный эффект поддержания активности ферментов антиоксидантной системы при сочетанном влиянии обоих токсикантов, возможно, за счет энергоемкости молекулы этанола, требует пристального внимания и дальнейшего изучения.

Таким образом, совместное воздействие имипрамина и этанола сильнее угнетает нейрофизиологические функции организма, но быстрее исчезает. Это не касается только подкорковых структур, которые вследствие действия этанола восстанавливаются дольше. Иными словами, этанол более действует на подкорковые структуры, а имипрамин — на кору головного мозга. Экстраполируя полученные данные на клинику больных, рано выписывающихся с сочетанным поражением психотропными веществами, можно сказать, что хотя деятельность коры головного мозга у них рано восстанавливается, расстройства подкорковых структур остаются еще некоторое время, что представляет для них скрытую опасность. При ведении пациентов с сочетанным отравлением этанолом и психотропными веществами в клинической практике, несмотря на видимые улучшения, которые наступают в клинической картине, необходимо длительное, сначала стационарное, а затем амбулаторное наблюдение за данной группой пострадавших.

Заключение

При остром отравлении этанолом и имипраминам восстановление ориентировочно-исследовательского поведения животных происходит быстрее, угнетение ферментативной активности печени (этанолдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы) и антиоксидантной системы (каталазы и супероксиддисмутазы) наблюдается, однако, в меньшей степени, чем при острой интоксикации имипраминам.

Финансирование исследования. Исследование не финансировалось какими-либо источниками.

Конфликт интересов. У авторов нет конфликта интересов.

Литература/References

1. Яцынюк Б.Б., Волкова Н.А., Салманов Ю.М., Фомин И.В. Клиника, диагностика острых отравлений синтетическими каннабиноидами и особенности патогенетической терапии пострадавших. *Здравоохранение Югры: опыт и инновации* 2016; 1: 28–44. Yatsinyuk B.B., Volkova N.A., Salmanov Yu.M., Fomin I.V. Clinic, diagnosis of acute poisoning with synthetic cannabinoids and features of pathogenetic therapy of victims. *Zdravookhranenie Yugry: opyt i innovatsii* 2016; 1: 28–44.
2. Тойбаева Г.М., Джаркимбекова Г.К., Ахметова Б.У., Чеглакова В.М. Комбинированное отравление этиловым алкоголем и лекарственными препаратами. *Вестник Казахского национального медицинского университета* 2015; 1: 291–292. Toybaeva G.M., Dzharimbekova G.K., Akhmetova B.U., Cheglaikova V.M. Combined poisoning of

ethyl alcohol and drugs. *Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta* 2015; 1: 291–292.

3. Джаркимбекова Г.К. Сочетанные отравления психотропными препаратами у подростков. Вестник Казахского национального медицинского университета 2014; 4: 107–109. Dzharkinbekova G.K. Neuropsychiatric disorders in acute poisoning by psychotropic drugs. *Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta* 2014; 4: 107–109.

4. Larchenko A.V., Suvorov M.A., Andryukhin V.I., Kaurov Ya.V., Suvorov A.V. Synthetic cathinones and cannabinoids are new psychoactive substances (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2017; 9(1): 185–197, <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.1.23>.

5. Zakhari S. Overview: how is alcohol metabolized by the body? *Alcohol Res Health* 2006; 29(4): 245–254.

6. Mukherjee S. Alcohol metabolism and generation of free radicals: a deep insight. *OA Alcohol* 2014; 2(1): 10.

7. Наркология: национальное руководство. Под ред. Иванца Н.Н., Анохиной И.П., Винниковой М.А. М: ГЭОТАР-Медиа; 2008. *Narkologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Narcology: national leadership]. Pod red. Ivantsa N.N., Anokhinoy I.P., Vinnikovoy M.A. [Ivanets N.N., Anokhina I.P., Vinnikova M.A. (editors)]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008.

8. Ильяшенко К.К., Лужников Е.А., Карева М.В., Рожков П.Г., Каштанова И.С., Лисовик Ж.А., Ельков А.Н. Особенности острых отравлений карбамазепином при различных вариантах его применения. Токсикологический вестник 2010; 6: 2–5. Ilyashenko K.K., Luzhnikov Ye.A., Kareva M.V., Rozhkov P.G., Kashtanova I.S.,

Lisovik Zh.A., Elkov A.N. Specificities of acute poisonings by Carbamazepinum at different ways of its use. *Toksikologicheskiy vestnik* 2010; 6: 2–5.

9. Зобнин Ю.В., Стадлер Е.М. Острые отравления синтетическими каннабиноидами («спайсами»). Сибирский медицинский журнал (Иркутск) 2014; 8: 130–135. Zobnin Y.V., Stadler E.M. Acute poisoning with synthetic cannabinoids (“spice”). *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)* 2014; 8: 130–135.

10. Пронько П.С., Сатановская В.И., Горенштейн Б.И., Кузьмич А.Б., Пыжик Т.Н. Влияние пирувата, треонина и фосфоэтанолamina на обмен эндогенного ацетальдегида у крыс с токсическим поражением печени. Вопросы медицинской химии 2002; 3: 278–285. Pronko P.S., Satanovskaya V.I., Gorenstein B.I., Kuzmich A.B., Pyzhik T.N. Effect of pyruvate, threonine and phosphoethanolamine on blood endogenous acetaldehyde metabolism in rats with toxic liver injury. *Voprosy meditsinskoy khimii* 2002; 3: 278–285.

11. Xu J., Ma H.Y., Liang S., Sun M., Karin G., Koyama Y., Hu R., Quehenberger O., Davidson N.O., Dennis E.A., Kisseleva T., Brenner D.A. The role of human cytochrome P450 2E1 in liver inflammation and fibrosis. *Hepatology* 2017; 1(10): 1043–1057, <https://doi.org/10.1002/hep4.1115>.

12. Tanaka E., Nakamura T., Terada M., Honda K. An in vitro study on the interaction between ethanol and imipramine at high concentrations using human liver microsomes. *Forensic Toxicology* 2007; 25(2): 96–99, <https://doi.org/10.1007/s11419-007-0036-4>.