

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(ФГБОУ ВО КУБГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ)

*На правах рукописи*

**ЛЮБЧЕНКО Дмитрий Александрович**

**БИОХИМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ  
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ЛИЦАМ,  
ЗАВИСИМЫМ ОТ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ**

03.01.04 – биохимия

**Диссертация**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

**Быков Илья Михайлович**

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

**Редько Андрей Николаевич**

Краснодар – 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Введение</b> .....	5
<b>Глава 1. Обзор литературы</b> .....	14
1.1. Эпидемиология употребления наркотических веществ .....	14
1.2. Биохимические аспекты аддиктивных расстройств .....	17
1.3. Метаболические нарушения у лиц с наркотической зависимостью .....	28
1.4. Метаболическая и детоксикационная терапия у лиц с наркотической зависимостью .....	38
<b>Глава 2. Материалы и методы исследования</b> .....	41
2.1. Общая характеристика групп испытуемых лиц .....	41
2.2. Эпидемиологические методы исследования .....	43
2.3. Биохимические методы исследования .....	44
2.3.1. Определение показателей состояния обмена веществ .....	45
2.3.2. Определение маркеров цитолитического синдрома .....	46
2.3.3. Определение показателей состояния системы антиоксидантной защиты .....	46
2.3.4. Определение маркеров окислительных повреждений биомолекул .....	49
2.3.5. Определение маркеров эндогенной интоксикации .....	50
2.4. Статистическая обработка данных .....	51
<b>Глава 3. Эпидемиологические аспекты наркотизации населения Краснодарского края и региональные особенности наркологической патологии, связанной с употреблением психоактивных веществ</b> .....	52

<b>Глава 4. Особенности биохимических нарушений у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов .....</b>	<b>64</b>
4.1. Показатели состояния обмена веществ и маркеры повреждения печени у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов .....	64
4.2. Состояние системы антиоксидантной защиты крови у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов .....	70
4.3. Характеристика окислительных нарушений и эндогенной интоксикации у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов .....	80
<b>Глава 5. Эффективность метаболической коррекции биохимических нарушений у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов .....</b>	<b>87</b>
5.1. Эффективность введения ремаксола в схему коррекции метаболических нарушений у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов .....	88
5.2. Изменения показателей окислительного гомеостаза в крови у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов на фоне введения ремаксола .....	93
<b>Глава 6. Обсуждение полученных результатов .....</b>	<b>109</b>
6.1. Особенности метаболических нарушений у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов .....	109
6.2. Оценка эффективности метаболической коррекции патобиохимических изменений у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов .....	121

<b>Глава 7. Заключение</b> .....	127
<b>Выводы</b> .....	142
<b>Практические рекомендации</b> .....	144
<b>Список сокращений</b> .....	145
<b>Список литературы</b> .....	146
<b>Приложения</b> .....	167

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** Актуальность исследования обусловлена продолжающимся возрастанием неблагоприятных тенденций распространения патологии, связанной с употреблением психоактивных веществ, как в мире в целом, так и в России [Н.Н. Иванец, 2006; Н.Н. Иванец и соавт., 2010; В.В. Киржанова, 2010; В.А. Коршунов и соавт., 2016; А.Ю. Абрамов, 2017; A. Peacock et al., 2018]. В глобальном масштабе уровень потребления наркотиков остается высоким: в 2010 году запрещенные вещества хотя бы раз попробовали до 272 миллионов человек, или около шести процентов населения Земли в возрасте от 15 до 64 лет. Каждый год умирает около 200 тысяч человек от причин, связанных с употреблением наркотических веществ [World Drug Report, 2015]. Общемировой тенденцией является рост использования психостимуляторов и синтетических препаратов, регулирование потребления которых пока не эффективно, и которые зачастую рекламируются, как легальные заменители запрещенных наркотиков [M.S. Martens et al., 2020].

В последнее время в Краснодарском крае возросла доля потребителей психостимуляторов среди зарегистрированных больных наркоманией. Отчетливо проявляется тенденция, связанная с расширением спектра веществ, употребляемых с целью одурманивания [А.Н. Редько, И.В. Иванова, 2011; Д.А. Любченко и соавт., 2013]. В связи с этим необходима разработка эффективных программ организации медицинской помощи и реабилитации наркозависимых лиц. В уточнении и комплексном анализе нуждаются региональные особенности динамики заболеваемости и распространенности наркологической патологии, связанной с употреблением психостимуляторов.

Употребление психоактивных веществ сопровождается развитием ряда универсальных патобиохимических нарушений, характеризующихся дисбалансом нейромедиаторов, нарушениями окислительного гомеостаза и эндогенной интоксикацией [J.F. Liu, J.X. Li, 2018]. Поэтому для эффективного

лечения и реабилитации больных с синдромом патологической зависимости необходимо восстановление метаболических систем, что в настоящее время в практической наркологии часто недооценивается. Во многом это связано с недостаточным обоснованием проведения метаболической терапии при наркотической зависимости. Поэтому данная работа направлена на совершенствование метаболической терапии синдрома зависимости от психостимуляторов.

**Степень разработанности темы.** На фоне хронической интоксикации психоактивными веществами в организме формируется ряд метаболических изменений, играющих зачастую ведущую роль в патогенезе многих различных по этиологии патологических состояний [J.N. Khalsa et al., 2008; J.F. Liu, J.X. Li, 2018]. Одним из таких ведущих метаболических нарушений является усиление свободнорадикального окисления. У больных нарастает картина оксидативного стресса, связанная с нарушением прооксидантно-антиоксидантного соотношения, прогрессирующей недостаточностью работы системы антиоксидантной защиты, увеличением концентрации продуктов нарушенного метаболизма [В.О. Молочников и соавт., 2013]. Однако эти и многие другие данные о роли дисбаланса в прооксидантно-антиоксидантной системе относятся к опиным и героиновым наркоманиям, тогда как исследований, посвященных подробному изучению особенностей метаболизма у лиц, зависимых от психостимуляторов практически не встречается [В.В. Внуков и соавт., 2007; В.К. Абдуллаева и соавт., 2015; М.А. Шатырко и соавт., 2015].

Спорной и недостаточно изученной является проблема эндогенной интоксикации, представляющей собой сложное многокомпонентное явление, на начальных стадиях которого могут принимать участие, как экзотоксины, так и эндотоксины. Приоритетное значение при этом приобретает эндотоксикоз, прогрессирование которого, в свою очередь, приводит к усугублению недостаточности работы электронтранспортных систем, в том

числе дыхательной цепи, и несостоятельности гомеостаза [Е.А. Лужников и соавт., 2004; М.А. Хасина и соавт., 2010].

В связи с вышеизложенным, представляется актуальным комплексное исследование особенностей метаболизма у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов, а также поиск способов патогенетической коррекции с использованием средств антиоксидантной направленности в разные периоды лечения и реабилитации.

**Цель исследования:** определить особенности патобиохимических изменений у больных с наркозависимостью и обосновать проведение метаболической коррекции в составе комплексной терапии синдрома зависимости от психостимуляторов.

**Задачи исследования:**

1. Выявить современные региональные особенности заболеваемости наркологической патологией, связанной с употреблением психостимуляторов.
2. Оценить состояние показателей, характеризующих обмен веществ и цитолитический синдром у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов, а также проследить динамику их изменений в процессе терапии.
3. Определить особенности патобиохимических нарушений, характеризующих состояние окислительного гомеостаза и эндогенной интоксикации, у лиц, с зависимостью от психостимуляторов и опиоидов.
4. Определить динамику изменений биохимических показателей, характеризующих состояние окислительного гомеостаза и эндогенной интоксикации, у лиц, с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов в процессе стандартной терапии.
5. Проанализировать эффективность использования средства метаболической направленности (ремаксол) в комплексной терапии синдрома зависимости от психостимуляторов.

6. Разработать алгоритм оценки тяжести состояния больных с синдромом зависимости от психостимуляторов или опиоидов, а также контроля эффективности проведения лечебных мероприятий с использованием исследованных биохимических показателей.

**Научная новизна:**

В исследовании впервые:

1) проведено комплексное исследование особенностей показателей белкового, углеводного и липидного обменов, эндогенной интоксикации, функционирования антиоксидантной системы и интенсивности свободнорадикальных процессов у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов;

2) проведено биохимическое обоснование антиоксидантной коррекции метаболических нарушений у лиц с синдромом зависимости от психостимуляторов

3) определена динамика изменений биохимических показателей у лиц, с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов с использованием стандартной схемы лечения и терапии, включающей введения ремаксола;

4) разработаны лабораторные диагностические алгоритмы мониторинга состояния больных с синдромом зависимости от психостимуляторов или опиоидов;

**Теоретическая и практическая значимость исследования.**

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в уточнении распространенности употребления различных психостимуляторов на территории Краснодарского края и, на основании полученных результатов, биохимического обоснования лечебных и реабилитационных мероприятий у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов или опиоидов. Полученные результаты позволят повысить эффективность детоксикационной терапии у рассматриваемой группы больных и ускорить процесс их



реабилитации. Разработанные диагностические алгоритмы позволят более доказательно оценивать состояние больных с наркотической зависимостью и рационально корректировать назначаемую патогенетическую терапию. Кроме того, полученные данные расширят представления о патофизиологических механизмах развития и течения зависимости от психостимуляторов и опиоидов, что в перспективе может быть использовано при разработке инновационных диагностических технологий и терапевтических подходов.

**Методология и методы исследования.** Работа выполнена по дизайну проспективного параллельного исследования. Исследование проведено с участием 20-ти относительно здоровых испытуемых лиц и 60-ти больных, включая больных с синдромом зависимости от психостимуляторов ( $n = 38$ ), и с синдромом зависимости от опиоидов ( $n = 22$ ). Больные с синдромом зависимости от психостимуляторов методом простой рандомизации были распределены на 2 подгруппы: подгруппа А ( $n = 19$ ), больные которой получали стандартную терапию; подгруппа В ( $n = 19$ ) больные которой дополнительно к стандартной схеме коррекции получали ремаксол (НТФФ Полисан, Россия). В процессе лечения больных производили 4 забора крови: на момент поступления в стационар (1 этап), в 4–5 дни исследования (2 этап), в 9–10 дни исследования (3 этап исследования) и в 15–19 дни исследования (4 этап), непосредственно перед выпиской больных из стационара. Для комплексной лабораторной характеристики биохимических нарушений у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов определяли показатели состояния обмена белков, жиров, углеводов, маркеры цитолитического синдрома, состояния прооксидантно-антиоксидантной системы и эндогенной интоксикации.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Установлено, что у больных с синдромом зависимости от наркотических веществ нарушения биохимических систем характеризуются

такими клинико-лабораторными синдромами как цитолиз гепатоцитов, диспротеинемия, окислительный стресс и эндогенная интоксикация.

2. У больных с синдромом зависимости от наркотических веществ выявлены близкие по выраженности изменения показателей прооксидантно-антиоксидантной системы, но с рядом отличительных особенностей. У больных с синдромом зависимости от психостимуляторов определены более выраженные изменения маркеров цитолиза в плазме крови, а у больных с синдромом зависимости от опиоидов определены более высокие значения маркеров окислительного стресса.

3. У больных с синдромом зависимости от психостимуляторов в первую очередь определяются выраженные нарушения тиолового звена антиоксидантной системы эритроцитов, а больных с синдромом зависимости от опиоидов – в плазме крови.

4. Для коррекции метаболических нарушений у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов дополнительно в составе комплексной терапии целесообразно использовать ремаксол.

5. Проведение терапевтических мероприятий у лиц с синдромом зависимости от психостимуляторов необходимо выполнять на фоне лабораторного мониторинга показателей системы глутатиона, а в ходе перспективных реабилитационных мероприятий необходимо проводить мониторинг показателей общей антиоксидантной активности, уровня общих тиоловых групп плазмы крови, активности супероксиддисмутазы и каталазы.

**Степень достоверности и апробации работы.** Исследование выполнено на базе лабораторий, оснащенных современным биохимическим оборудованием, необходимым для выполнения поставленной цели и задач. В исследовании принимали участие 80 испытуемых лиц, включая 60 больных у которых на 4-х этапах лечения определяли комплекс показателей состояния биохимических систем организма. Это позволило обеспечить формирование

достаточных по объему выборок для объективного статистического анализа, который осуществлялся с использованием программного обеспечения AnalystSoft Inc., StatPlus – программа статистического анализа. Версия 6. ([www.analystsoft.com/ru/](http://www.analystsoft.com/ru/)).

Диссертационное исследование выполнено в рамках комплексной темы научно-исследовательской работы кафедры фундаментальной и клинической биохимии (AAAA-A17-117060610055-4 «Изучение молекулярных механизмов и разработка инновационных биохимических подходов диагностики, мониторинга и коррекции адаптационного потенциала у лиц, работающих в экстремальных условиях, при высоких физических нагрузках и различных патологических состояниях») в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Основные результаты выполненной диссертационной работы доложены и обсуждены на научно-практической конференции «Наркология-2010», посвященной 25-летию ФГУ ННЦ наркологии Минздравсоцразвития России (Москва, 2010), V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье населения – основа процветания России» (Анапа, 2011), научно-практической конференции с международным участием «Психиатрия: быть или не быть» (Ростов-на-Дону, 2011), всероссийской научно-практической конференции Совершенствование организации и оказания наркологической помощи населению» (Москва, 2011), VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье населения – основа процветания России» (Анапа, 2012), всероссийской научной Интернет-конференции с международным участием (Казань, 2013), VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье населения – основа процветания России» (Анапа, 2014), краевой научно-практической конференции «Актуальные проблемы общественного здоровья и здравоохранения» (Краснодар, 2014), Allergy, Asthma, COPD, Immunophysiology & Immunorehabilitology: innovative

technologies, Filodiritto International Proceedings (Bologna, Italy, 2019), XII Всемирном конгрессе по астме, аллергии и ХОБЛ, III Международном конгрессе по молекулярной аллергологии (Санкт-Петербург, 2019).

**Внедрение результатов исследования.** Основные фундаментальные положения, сформулированные в диссертационном исследовании, внедрены в учебный процесс кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Основные практические результаты диссертации внедрены в лабораторную практику Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, а также в лечебно-диагностический процесс клинико-диагностической лаборатории и 1-го наркологического отделения ГБУЗ «Наркологический диспансер» министерства здравоохранения Краснодарского края.

**Публикации.** Всего по материалам диссертационной работы опубликовано 11 научных работ, из которых 8 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним.

**Личный вклад автора в исследование.** Диссертантом проведена разработка дизайна исследования (95 %), проведен поиск и обзор отечественных и зарубежных источников литературы (92 %), лично выполнены все лабораторные исследования, проведена статистическая обработка и анализ полученных результатов (85 %). Соискатель принимал непосредственное участие в составлении выводов и формулировании научных положений, предложений для внедрения, разработке практических рекомендаций (85 %), написании статей (73 %) и тезисов (78 %), подготовил текст и иллюстративный материал для диссертации (97 %).

**Структура и объем диссертационной работы.** Диссертация изложена на 171 странице машинописного текста и состоит из введения, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, иллюстрирована 26 таблицами и 19 рисунками. Указатель литературы содержит 160 источников, из которых 90 отечественных и 70 зарубежных авторов.

## ГЛАВА 1.

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1. Эпидемиология употребления наркотических веществ

В мире наиболее распространенными наркотиками являются каннабиноиды. Наиболее высоко потребление каннабиса в Европе, Северной Америке и Африке. На втором месте в мире стоит зависимость от кокаина и амфетаминов, на третьем месте употребление опиоидов. Структура распространенности наркомании в Российской Федерации несколько другая. На первом месте стоит зависимость от употребления опиоидов, на втором – полинаркомании, третье место принадлежит каннабиноидам и только четвертое – психостимуляторам (кокаин, амфетамин и другие) [В.В. Роша, Т.В. Павленко, 2017]. При этом распространенность разных форм наркоманий имеет свойство периодически резко изменяться. Так в период 2015–2016 гг. резко снизилась (на 12 %) доля зависимости от опиоидов в структуре наркологической патологии, но значительно увеличилась доля зависимости от других наркотиков, в том числе психостимуляторов (на 14 %). Такие скачкообразные трансформации структуры патологии могут быть связаны с изменениями доступности тех или иных наркотических веществ, созданию новых наркотиков, временно отсутствующих в реестре запрещенных, что делает их условно легальными [Ю.О. Смагина и соавт., 2016; U. Bonnet, N. Scherbaum, 2017].

Наиболее распространенной наркологической патологией является опиная наркомания, развивающаяся при злоупотреблении такими веществами, как опиум-сырец и его производные, относящиеся к группе алкалоидов (морфин, кодеин, тебаин, орипавин и другие), объединенные понятием опиаты; а также при злоупотреблении полусинтетическими структурными аналогами опиума (героин, морфин, кодеин и др.). Опииную

наркоманию вызывают также некоторые вещества пептидной (эндорфины, энкефалины и динарфины), гетероциклической (фентанил) и другой (трамадол, метадон и другие) структуры, обладающие аффинностью к опиоидным рецепторам. Такие функциональные аналоги опиоидов объединены понятием опиоиды [Е.А. Брюн и соавт., 2019; A.S. Wadekar et al., 2020; L. Kirisci et al., 2020].

Синдром зависимости от психостимуляторов определяют как заболевание, проявляющееся влечением к постоянному приему психостимуляторов с развитием абстинентных расстройств при прекращении их приема. Психостимуляторами называют группу веществ, стимулирующих центральную нервную систему. К данной группе веществ относят кокаин, синтетические стимуляторы амфетаминового ряда (более 50 разных веществ), включая собственно амфетамины, метамфетамины, катиноны, меткатиноны, МДМА и кофеин [А.Р. Асадуллин, А.В. Анцыборов и соавт., 2017; Н.А. Бохан и соавт., 2017; J. Liu et al., 2020].

Международная медицинская статистика наглядно свидетельствует, что смертность от наркомании занимает лидирующие позиции в общей структуре смертности. В Российской Федерации в основном преобладает представление, что летальность является следствием непосредственного действия наркотического вещества на организм, при этом цифры смертности могут быть не такими высокими. Однако необходимо учитывать, что основной вклад в статистику летальности вносят сопутствующие соматические заболевания, а наркотизация при этом служит ключевым фактором их развития и прогрессирования [E. Salsitz, T. Wiegand, 2016; Е.А. Брюн и соавт., 2019].

В Российской Федерации общее число зарегистрированных пациентов с наркологическими расстройствами, связанными с употреблением наркотиков (больные наркоманией и пациенты с пагубным употреблением наркотиков) в 2018 году составило 423 391 человек (288,3 на 100 тыс. населения [В.В. Киржанова и соавт., 2020].

Амбулаторными наркологическими учреждениями страны в 2018 году зарегистрировано 250 634 больных наркоманией или 179,6 на 100 тыс. населения (в 2017 г. – 273 094 больных или 186,0 на 100 тысяч населения). Кроме того, в 2018 году 172 757 пациентов зарегистрированы с диагнозом пагубное употребление наркотиков (117,6 на 100 тысяч населения).

Согласно данным, представленным в «Докладе о наркоситуации в Краснодарском крае за 2018 год», утвержденном на заседании антинаркотической комиссии Краснодарского края (протокол № 1 от 4 апреля 2019 г.) в Краснодарском крае общее число зарегистрированных потребителей наркотиков в 2018 году составило 9 106 человек или 163,0 на 100 тысяч населения (2017 г. – 10 755 чел. или 194,1 на 100 тысяч населения).

В 2018 году в Краснодарском крае зарегистрировано 3 689 больных наркоманией, или 66,0 в расчете на 100 тысяч населения (2017 год – 86,8 на 100 тысяч населения).

В структуре зарегистрированных больных наркоманией, как и в 2017 году, большинство составляют больные с опиоидной зависимостью – 50,7 % или 1 871 чел. (2017 – 55,3 % или 2 664 чел.). Далее следуют больные употребляющие сочетания различных наркотиков (полинаркомания) и пациенты с зависимостью от каннабиноидов – 19,8 % (729 чел.) и 17,6 % (650 чел.) (в 2017 году 18,7 % или 895 чел. и 16,8 % или 810 чел. соответственно). Удельный вес больных с синдромом зависимости от психостимуляторов в 2018 году составил 11,9 % или 439 чел. (2017 год – 9,2 % или 441 чел.).

В 2018 году в Краснодарском крае за наркологической помощью по поводу наркомании впервые в жизни обратился 221 человек. Показатель первичной заболеваемости наркоманией в 2018 году составил 4,0 на 100 тысяч населения (в 2017 году – 4,3 на 100 тысяч населения).

Среди впервые выявленных больных наркоманией:

– снизилась доля больных с каннабиноидной зависимостью – с 13,9 % (33 человека) в 2017 году до 12,2 % (27 человек) в 2018 году;



– увеличилась доля больных: с зависимостью от психостимуляторов – с 27,5 % (65 человек) в 2017 году до 29,4 % (65 человек) в 2018 году; с зависимостью от сочетаний наркотиков (полинаркомания) – с 29,7 % (48 человек) в 2017 году до 31,7 % (70 человек) в 2018 году; опиоидной зависимостью – с 24,4 % (68 человек) в 2017 году до 26,7 % (59 человек) в 2018 году.

## **1.2. Биохимические аспекты аддиктивных расстройств**

**Метаболизм морфина.** После поступления морфина в организм, при парентеральном введении, он быстро всасывается в кровь и распределяется между паренхиматозными органами (печень, мозг, почки, селезенку, легкие и в меньшей степени в мышечную ткань). Пик концентрации морфина в крови при его парентеральном введении наблюдается уже через 3–15 минут. При энтеральном введении морфин имеет низкую биодоступность – не более 25–30 %. Метаболизируется морфин или его структурные аналоги преимущественно в печени и мозге, в небольшой степени также в стенке тонкого кишечника, за счет микросомального окисления при участии цитохрома P450 и последующей конъюгации с глюкуроновой кислотой или остатком серной кислоты (рисунок 1.1). Героин в крови быстро гидролизуется с образованием морфина [M. Nedahl et al., 2019]. Время полувыведения морфина из организма человека в среднем составляет 12–24 часа. Большая часть выводится с мочой в виде моноглюкуронидов или моносulfатов. До 10 % морфина выводится с мочой в неизменном виде [L.L. Christrup, 1997; С.В. Лелевич, 2007; E. Sverrisdóttir et al., 2015].

**Общие вопросы патобиохимии наркоманий.** В настоящее время в наркологии имеется представление о сложном, многофакторном, имеющем центральный генез патогенезе наркотической интоксикации [И.А. Ковалев, В.А. Шаркова, 2016; Ouzir M., Errami M., 2016]. Патофизиологические и

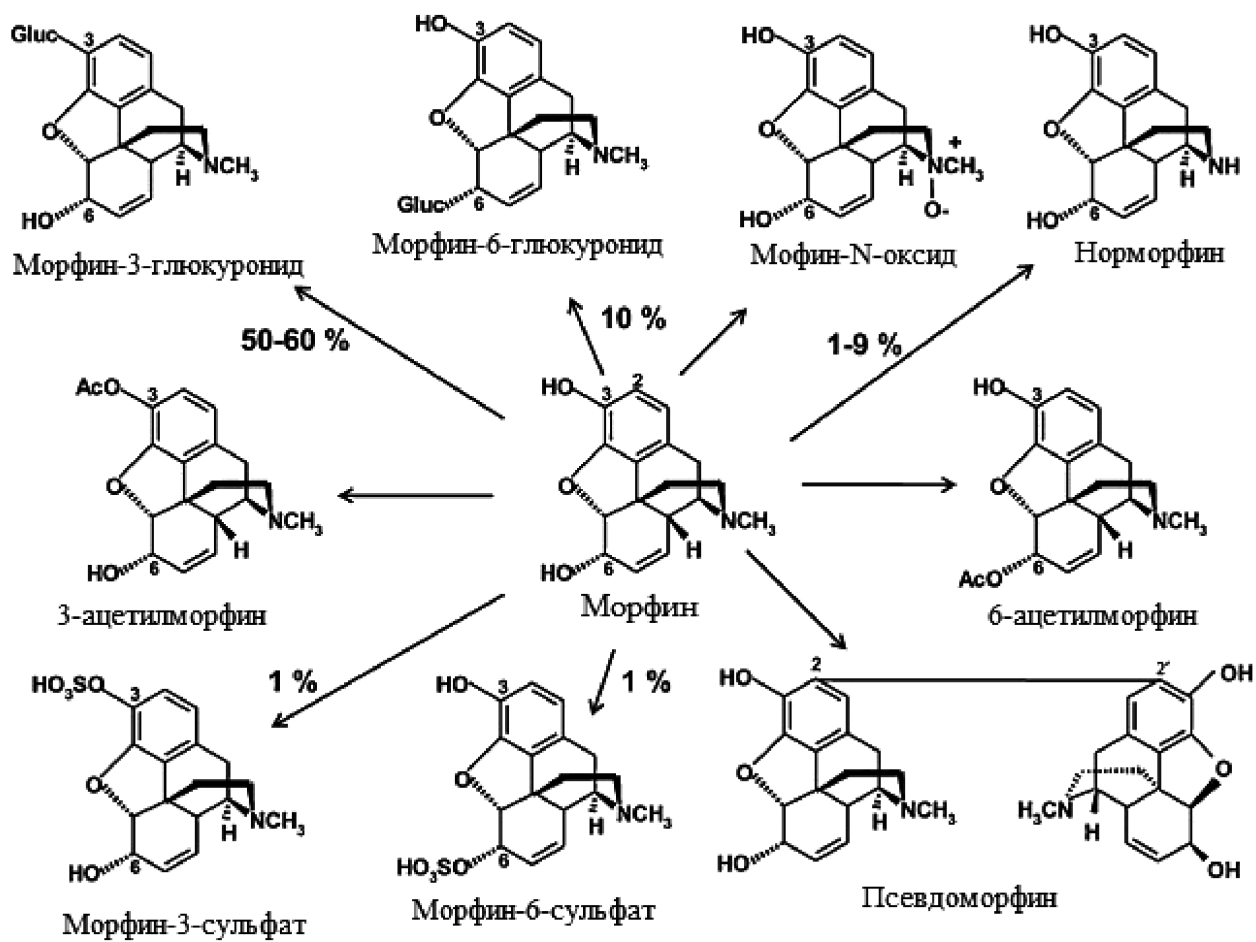
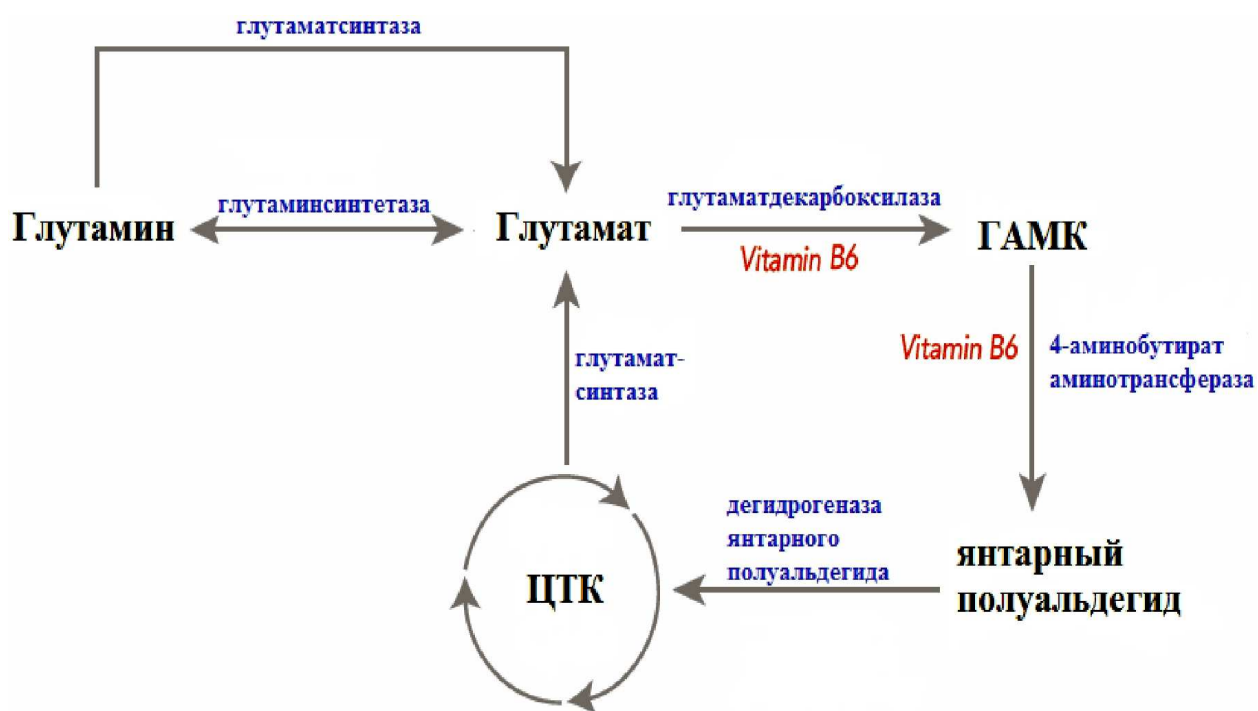


Рисунок 1.1 – Метаболиты морфина [G.M. Reisfield et al., 2007]

патофизиологические механизмы развития синдрома зависимости от наркотических веществ разных групп имеют в целом общие черты. Токсическое действие наркотических веществ реализуется через рецепторный аппарат клеток и повреждение внутриклеточных структур [А.В. Давидчук, 2015; Е.А. Брюн и соавт., 2019]. Формирование наркотической зависимости сопровождается характерными биохимическими и патофизиологическими изменениями, которые можно обозначить как первичные звенья в патогенезе данных заболеваний. К данным факторам можно отнести усиленное окисление этанола в печени с образованием уксусного альдегида, повреждающее действие наркотических веществ на мембраны клеток мозга, печени и других паренхиматозных органов, образованием в ткани мозга морфиноподобных алкалоидов, ингибирование белоксинтезирующей системы в клетках центральной нервной системы, дисбаланс нейромедиаторных систем головного

мозга [М.А. Хасина и соавт., 2010; Л.Н. Осколок, А.А. Терентьев, 2011; J.N. Jacobsen et al., 2016; M.T. Rich, M.M. Torregrossa, 2018]. В патогенезе синдрома зависимости основную роль играют следующие нейромедиаторные системы: катехоламиновая или дофаминовая, эндогенная опиоидная, ГАМК-ергическая, глицинергическая, глутаматергическая, метиласпартатная системы, система эндогенных лигандов каннабиоидных рецепторов [В.В. Лелевич и соавт., 2006; E.J. Nestler, C. Lüscher, 2019]. При этом существуют некоторые особенности участия данных систем в развитии зависимости от психоактивных веществ разных классов. Так ведущее значение в зависимости от опиоидов или психостимуляторов играют катехоламиновая, эндогенная опиоидная и ГАМК-ергическая системы [В.В. Внуков и соавт., 2013]. Длительное употребление наркотических веществ вызывает истощение компонентов данных медиаторных систем с компенсаторным увеличением активности их синтеза и ингибированием ферментов распада (моноаминоксидаза и дофамингидроксилаза). Резкое прекращение приема психоактивных веществ способствует приостановке выброса катехоламинов из депо, однако их биосинтез остается усиленным, что способствует накоплению нейромедиаторов, особенно в ткани мозга. Это обуславливает основные клинические проявления синдрома отмены. Достаточно популярна точка зрения, что сущность наркомании заключается в подмене экзогенными аналогами естественного внутреннего химического вознаграждения. Опиаты являются при этом экзогенными аналогами эндогенных компонентов пептид-ергической опиоидной системы, функционирующей за счет таких нейропептидов, как эндорфины, энкефалины и эндоморфины. При этом имеется понимание того, что действие наркотиков реализуется не только на уровне рецепторного аппарата нейромедиаторов, но затрагивает механизмы внутриклеточной сигнализации, иммунологической реактивности и регуляции экспрессии генов [В.В. Лелевич и соавт., 2006; L. Fattore, M. Diana, 2016; J. Strang et al., 2020].

**Роль обмена ГАМК в развитии наркотической зависимости.** Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) – основной тормозной нейромедиатор в центральной нервной системе (ЦНС), не проникающий через гематоэнцефалический барьер. Увеличение его содержания в ткани головного мозга сопровождается снижением возбудимости. Функции ГАМК реализуются посредством взаимодействия со специфическими рецепторами в ЦНС, составляющими около половины всех рецепторов головного и спинного мозга. Обмен ГАМК включает три ферментативные реакции (рисунок 1.2), объединенные понятием ГАМК-шунта (цикл Робертса). Инактивация ГАМК обеспечивается ферментов ГАМК-трансферазой. Синтез ГАМК осуществляется из глутаминовой кислотой, которая сама по себе также является возбуждающим медиатором, реализующим свои эффекты через глутаматные рецепторы [М.Ж. Jembrek, J. Vlainic, 2015].



**Рисунок 1.2** – Обмен гамма-аминомасляной кислоты  
[адаптировано по <https://medach.pro/post/908>]

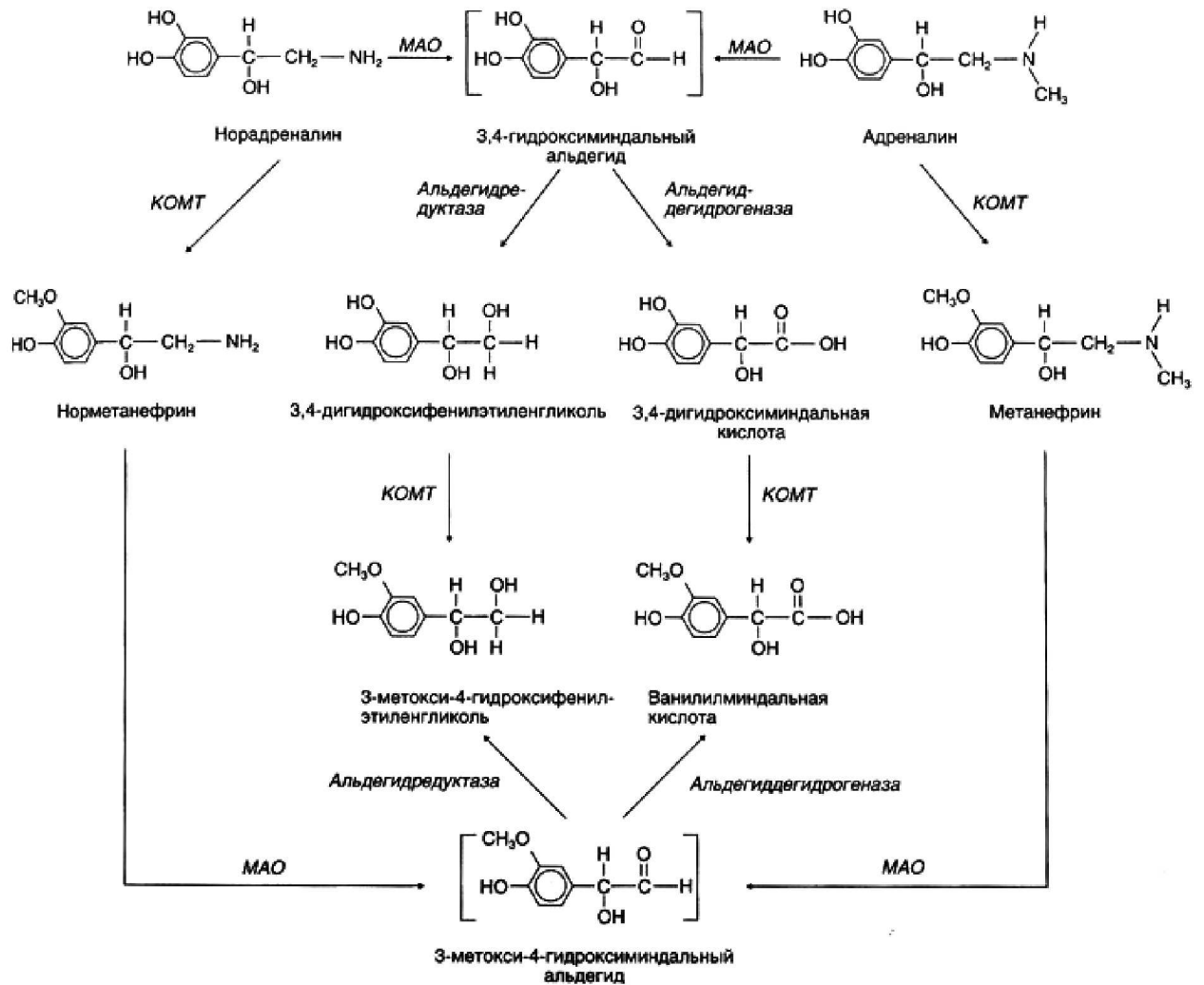
Существует несколько типов рецепторов ГАМК. В основном выделяют ГАМК-А и ГАМК-В рецепторы. Первые сопряжены с каналами для хлорид

анионов, их функции сопряжены с усилением входа  $Cl^-$  в клетку и гиперполяризацией постсинаптической мембраны. ГАМК-В рецепторы через G-белок ассоциированы с ионными каналами для  $K^+$  и  $Ca^{2+}$ . Стимуляция данных рецепторов также приводит к постсинаптическому тормозному потенциалу, но за счет увеличения выхода катионов калия из клетки [М. Терунума, 2018]. ГАМК принимает участие в регуляции двигательной активности, условных рефлексов, формировании эмоционального поведения, памяти и мышления.

Сложность строения рецепторов ГАМК, многоэтапность обмена данного нейромедиатора с возможностью модификации активности ГАМК-ергической системы делают ее важным участником патогенеза многих психических заболеваний. Показано участие данного патогенетического звена в развитии эпилепсии, паркинсонизма, депрессивных расстройств, алкогольных психозов и других аддиктивных расстройств [М.Н. Карпова и соавт., 2015]. В настоящее время не вызывает сомнений, что хроническое злоупотребление опиатами вызывает нарушение соотношения нейромедиаторов в ЦНС. В том числе в реализации эффектов опиатов играет существенную роль ГАМК-ергическая система. Введение опиоидов сопровождается преобладанием возбуждающих процессов и увеличением содержания тормозных медиаторов в коре головного мозга. Усиление накопления ГАМК преследует при этом цель сбалансировать активацию возбуждающих нейромедиаторов в ЦНС [С.В. Лелевич, 2007; С. Wu, D. Sun, 2015].

**Роль катехоламинов и моноаминооксидазы в развитии наркотической зависимости.** Моноаминооксидаза (МАО) играет ключевую роль в метаболизме биогенных аминов (рисунок 1.3), регулируя скорость биосинтеза и распада целого ряда биогенных аминов (катехоламины, серотонин, гистамин). Учитывая универсальность повреждения мембранных структур, в том числе в результате прямого липотропного действия наркотических веществ, а также локализацию МАО в митохондриальной мембране, очевидна высокая чувствительность данного фермента к

различным патологическим процессам [K.F. Tipton, 2018]. Различают две основных формы фермента: MAO-A и MAO-B. MAO-A представлена преимущественно в глиальных клетках и катализирует окислительное дезаминирование норадреналина и серотонина [S.C. Godar et al., 2016].



**Рисунок 1.3** – Участие MAO в инактивации катехоламинов  
[J. Axelrod, 1966]

В нейронах в основном локализована изоформа MAO-B, катализирующая превращения дофамина и некоторых других биогенных аминов. MAO-B также ответственна за выполнение детоксицирующей функции в печени и пищеварительном тракте [R.R. Ramsay, 2016]. Интересно, что при патологических состояниях субстратами MAO могут становиться также ГАМК, гистамин и другие. Таким образом, при патологических состояниях работа

медиаторных систем в большей степени зависит от функциональной активности MAO. При многих патологических состояниях нарушается баланс MAO-A / MAO-B, как правило, в сторону преобладания активности MAO-B, что сопровождается увеличением активности симпатoadреналовой системы, подавляющей активность ГАМК-ергической системы ЦНС.

Снижение инактивации катехоламинов MAO, окисление данных веществ может идти по пути образования адренохрома или адренोलютина, обладающих психотомиметическим действием. Длительное употребление наркотических веществ сопровождается компенсаторным подавлением активности MAO, считается, что это общее звено при злоупотреблении различными типами психоактивных веществ [J. Liu et al., 2020]. При злоупотреблении опиоидами подавляется выработка норадреналина из нервных окончаний, в результате наблюдается сонливость, подавление дыхательной функции, снижение артериального давления. Резкое прекращение поступления опиоидов сопровождается наоборот резким выбросом катехоламинов, что обуславливает раздражительность, агрессивность и другие признаки абстинентного синдрома [B. Kumar et al., 2017]. Дофамин является нейромедиатором, с помощью которого реализуется эмоционально-положительное состояние. Недостаток дофамина может служить фактором, благоприятствующим развитию опийной наркомании, а в период абстиненции данный фактор может направлять поведение человека на поиск и потребление наркотика.

Причиной недостатка дофамина может служить ингибирование его синтеза, усиление дезаминирования и инактивации, увеличение интенсивности обратного захвата, снижение чувствительности дофаминовых рецепторов [R.A. Wise, M.A. Robble, 2020]. У лиц с генетическими дефектами, сопровождающимися недостатком дофамина аддиктивные расстройства протекают тяжелее и быстрее прогрессируют. Таким образом, тяжесть нарушения метаболизма дофамина в системе подкрепления головного мозга во многом определяет выраженность зависимости от наркотических веществ [Б.М. Коган, А.З. Дроздов, 2017; К.Ф. Tipton, 2018; К.З. Peters et al., 2020].

**Роль глутаматных рецепторов в развитии наркотической зависимости.** Традиционно выделяют 2 типа глутаматных рецепторов: метаботропные и ионотропные. Одним из наиболее изученных подтипов ионотропных рецепторов является NMDA-рецептор (рецептор N-метил-D-аспартата). Глутаматные рецепторы являются основными возбуждающими рецепторами в ЦНС и ответственны за ее интегративные функции. Нарушение глутаматергической передачи сопровождается нарушениями сенсорной и моторной функций, обучения и запоминания [В.Н. Перфилова, И.Н. Тюренков, 2016; N. Scheefhals, H.D. MacGillavry, 2018]. Постоянная гиперактивация глутаматергических путей возбуждения ведет к развитию многих патологических процессов в ЦНС. В частности эти процессы активируют гибель нейронов при ишемии, инсульте, эпилепсии, многих нейродегенеративных заболеваниях [S.S. Willard, S. Kooshekpour, 2013].

С рядом состояний, таких как шизофрения, острый шизоидный психоз, связывают гипofункцию глутаматных NMDA-рецепторов. Известно, что злоупотребление опиатами тормозит глутаматные рецепторы. В экспериментах показаны дозозависимые эффекты опиатов на активность NMDA-рецепторов, коррелирующие с выраженностью интоксикации [M.D. Scofield et al., 2016; J. Márquez et al., 2017]. Интересно, что острое отравление опиатами приводит к ингибированию активности глутаматергической передачи, тогда как длительное хроническое употребление данных веществ способствует адаптивной активации NMDA-рецепторов. Последнее может быть вызвано компенсаторным увеличением экспрессии рецепторов, что при синдроме отмены вызывает резкое увеличение чувствительности глутаматергической системы, чем может быть объяснено развитие судорожного синдрома, делирия и других клинических проявлений [S. Goodwani et al., 2017; W.J. Wright, Y. Dong, 2020].

Характерными нарушениями при опиной наркомании также является дисбаланс иммунного статуса, характеризующийся снижением



функциональной активности иммунной системы, снижением количества Т- и В-лимфоцитов [С.В. Лелевич, 2007; В.В. Внуков и соавт., 2013]. Имеются единичные работы, свидетельствующие о продукции антител против глутаматных рецепторов у больных с опиоидной зависимостью.

**Состояние опиоидных рецепторов при развитии наркотической зависимости.** Эндогенные опиоиды и их рецепторы в организме человека выполняют функцию поддержания баланса положительных и отрицательных эмоций. Свойство опиоидов, позволяющее им участвовать в положительном подкреплении, это, прежде всего, способность вызывать яркие эмоциональные реакции. В нормальном состоянии часть опиоидных рецепторов связана с их эндогенными лигандами, обеспечивающими механизмы подкрепления действия каких-либо позитивных факторов и имеющими обезболивающие эффекты [С. Stein, 2016].

В настоящее время известно, что опиоидные рецепторы и их лиганды играют значимую роль в развитии соматических, психических и наркологических заболеваний. Традиционно выделяют три типа опиоидных рецепторов:  $\mu$ ,  $\kappa$  и  $\delta$  (мю, каппа и дельта), а также несколько подтипов, не имеющих практического интереса. В последнее время в частности выявлен новый тип опиоидных рецепторов – ноцицепивный или ORL (opioid receptor like-1), хотя он не обладает высоким сродством к опиоидным лигандам [С.В. Лелевич, 2007; Т. Koch et al., 2009; В. Monwell et al., 2016]. Опиоидные рецепторы относятся к сопряженным с G-белком системам, передача сигнала с которых происходит на аденилатциклазу с продукцией ц-3,5-АМФ, вызывающим последующие каскады биохимических реакций.

Классическим лигандом для  $\mu$ -рецепторов является морфин, для  $\kappa$ -рецепторов – кетоцикласосин, для  $\delta$ -рецепторов – эндогенные опиоидные пептиды (эндорфины) [М. Valenza, et al., 2020]. Каждый тип опиоидных рецепторов имеет особенности локализации в органах и тканях и функционального значения. Также стоит отметить, что лиганды не строго

специфично взаимодействуют с определенным каким-то типом опиоидных рецепторов, но с разным сродством взаимодействуют с различными рецепторами, имея некоторые предпочтения [J.P. Anand, D. Montgomery, 2018]. Посредством  $\mu$  и  $\delta$  рецепторов опосредованно, за счет инактивации тормозных ГАМК-нейронов, стимулируются дофаминергические нейроны, при этом активируется система вознаграждения. Дофамин в данном случае является нейромедиатором, с помощью которого реализуется эмоционально-положительное состояние. Недостаток дофамина может служить фактором, благоприятствующим развитию опишной наркомании, а в период абстиненции данный фактор может направлять поведение человека на поиск и потребление наркотика.

Гетерогенность действия морфина обычно связывают с его действием на опиоидные рецепторы разных типов.  $\mu$ -рецепторы преимущественно ответственны за эффекты обезболивания, эйфории, гипотермии, угнетения дыхания. Отмечается выраженная способность рецепторов данного типа участвовать в развитии зависимости от опиатов.  $\delta$ -рецепторы имеют высокое сродство к энкефалинам, ответственны за анальгезию, регуляцию пищевого и полового поведения. В условиях длительного хронического употребления наркотических средств, в частности морфина и героина, наступает функциональное истощение эндогенной опиоидной системы, усиленная выработка эндорфинов, постоянная стимуляция рецепторов, преимущественно  $\mu$  и  $\delta$  типов.

Существует точка зрения, что сущность наркотической зависимости состоит в подмене экзогенными опиоидами естественного эндогенного механизма вознаграждения [Y. Shang, M. Filizola, 2015; S.C. Wang et al., 2019]. Наиболее вероятные эндогенные факторы вознаграждения – эндорфины, энкефалины, нейротензин, экзогенные опиаты – морфин и его структурные аналоги. Учитывая взаимосвязи медиаторных систем, хроническая интоксикация опиатами нарушает также катехоламинергическую,

глутаматергическую и серотонинергическую передачу. Изменение уровня эндогенных опиоидов происходит при стрессе, боли, акупунктурной стимуляции, введении экзогенных опиатов, таких как морфин и его аналоги. При этом достаточно быстро развивается толерантность к исходной дозе морфина, сопровождающаяся нивелированием его анальгетического и других эффектов. Это требует увеличения дозы наркотического вещества с развитием толерантности и к ней и далее – по нарастающей. Причиной развития толерантности считается уменьшение чувствительности опиоидных рецепторов в нейронах к действию опиоидов или опиатов. Данный ответ можно считать адаптацией к чрезмерной стимуляции опиоидных рецепторов. Синдром отмены при этом характеризуется резким снижением содержания эндогенных эндорфинов и энкефалинов [В.В. Внуков и соавт., 2013; С.К. Судаков, Н.Г. Богданова, 2016; В.В. Уйба и соавт., 2018].

**Участие генетических факторов в развитии наркотической зависимости.** Изменение экспрессии генов лежит в основе долговременных изменений, развивающихся при злоупотреблении наркотическими веществами. Показано, что у больных с наркологической патологией имеет место изменение характера метилирования ДНК, участвующего в регуляции экспрессии генов [E. Lax, M. Szyf, 2018; Y. Kusui et al., 2020]. Определенную роль в развитии и поддержании синдрома зависимости играют внеклеточные везикулы, содержащие молекулы микроРНК [P.S.S. Rao et al., 2018]. Факторы транскрипции CREB (cAMP response element-binding protein) и  $\Delta$ FosB имеют ведущее значение в индуцированное наркотическими веществами изменение активности экспрессии генов. CREB опосредует развитие синдрома толерантности и зависимости от наркотиков, играет роль в формировании негативных симптомов, сопровождающих ранний период синдрома отмены.  $\Delta$ FosB способствует увеличению чувствительности к наркотикам и может повышать мотивацию к приему психически активных веществ [E.J. Nestler, 2004; V. Vialou et al., 2012]. Несомненно, что

существует генетическая предрасположенность к развитию наркоманий, хотя в целом аддиктивные расстройства мультифакториальны. Считается, что в 15–45 % случаев зависимости от опиатов и психостимуляторов решающее значение имеет наследственная предрасположенность [I. Deb et al., 2011; Е.Н. Бычков и соавт., 2014; P. Bali, P.J. Kenny, 2019].

### **1.3. Метаболические нарушения у лиц с наркотической зависимостью**

**Особенности медиаторного обмена.** Важными диагностическими лабораторными симптомами у больных с зависимостью от опиоидов являются снижение концентрации ГАМК, увеличение содержания антител к глутаматным NMDA-рецепторам и  $\mu$ -рецепторов опиоидов в крови [S. Siegel, В.М. Ramos et al., 2002; А.Ю. Золотухина, М.А. Королева, 2011; С.В. Лелевич, 2017]. Данные показатели изменяются практически у всех больных, злоупотребляющих морфином. Уровень ГАМК снижается до 2-х раз, относительно нормальных значений, и остается сниженным в течение всего периода абстиненции и в начале периода ремиссии [В.В. Востриков и соавт., 2004]. У больных опишной наркоманией, потребляющих разные виды наркотиков, в периоды абстиненции и формирования ремиссии этой же группой авторов были определены активность моноаминоксидазы, уровни ГАМК, аутоантител к NMDA-рецепторам и  $\mu$ -опиатным рецепторам (MDOR) головного мозга [В.В. Востриков и соавт., 2006; П.Б. Глаговский и соавт., 2017].

В период абстиненции было установлено значительное снижение уровня ГАМК, достигавшего 40–50 % от контрольных показателей группы здоровых испытуемых лиц. Снижение на 15–25 % было характерно и для активности MAO-B тромбоцитарной массы. Однако данный показатель относительно быстро восстанавливался в периоде ремиссии. Уровень антител к NMDA-рецепторам в 2–2,5 раза превышал нормальные значения и не снижался в процессе лечения и перехода в стадию ремиссии. Уровень антител к

μ-опиатным рецепторам в крови также был существенно повышен у больных с опишной наркоманией, при этом повышение данного параметра сохраняется даже при длительности ремиссии до нескольких лет [В.В. Лелевич и соавт., 2006; С.В. Лелевич, 2007].

**Особенности гормонального фона.** Изменения гормонального фона, наряду с нарушениями нейромедиаторного обмена имеют ведущее значение в формировании эмоционального поведения. Установлено, что при синдроме отмены у больных с героиновой наркоманией наблюдается значительное повышение уровня пролактина и тиреоидных гормонов, содержание тиреотропного гормона и глюкокортикоидов при этом снижается [М.А. Шатырко и соавт., 2015]. Наблюдается увеличение уровня сывороточного гормона роста у подростков с героиновой наркоманией [Y.M. Kuang et al., 2007]. Опишная наркомания характеризуется увеличенными значениями концентрации ряда гормонов передней доли гипофиза (адренкортикотропный гормон, тиреотропный гормон, соматотропный гормон), кортизола и женских половых гормонов, на фоне сниженного уровня тестостерона. При этом показано, что купирование синдрома отмены не возвращает баланс половых гормонов к нормальному значению.

Повышение уровня тиреоидных гормонов, возможно, имеет адаптивное значение, поскольку доказано, что в условиях их дефицита увеличивается токсичность морфина [I. Deb, S. Das, 2011]. Известно модулирующее действие половых гормонов как на синтез эндогенных опиоидных нейропептидов, так и на функционирование опиоидных рецепторов головного мозга. Дефицит тестостерона у мужчин может являться важным фактором риска предрасположенности к наркотикам, поскольку сопровождается ухудшением настроения, снижением физической и умственной деятельности, повышенной утомляемостью [R.M. Donahoe et al., 1991].

**Особенности маркеров повреждения печени и белкового обмена.** В настоящее время достаточно хорошо известны изменения классических

лабораторных показателей крови, определяемых в клиничко-лабораторной практике, у больных с наркотической зависимостью. В работе А.Ю. Золотухиной и М.А. Королевой (2011) подробно описаны изменения показателей белкового обмена в сыворотке крови, а также проведен корреляционный анализ между биохимическими показателями крови и нарушениями высшей нервной деятельности у больных с опийной наркоманией в стадии абстиненции. В результате установлено развитие у таких больных диспротеинемии, характеризующейся снижением альбуминово-глобулинового коэффициента. Такие изменения могут быть характерны для нарушения белоксинтезирующей функции печени, что вероятно ввиду того, что печень – ключевая мишень токсического действия наркотических веществ и часто сопутствующей инфекционной патологии, а кроме того данные изменения могут развиваться на фоне воспалительной реакции с усиленной выработкой белков глобулиновых фракций.

Скорее всего, в данном случае имеет место сочетанное действие разных факторов, приводящих к изменению показателей белкового обмена в сыворотке крови. Повреждение печени было также подтверждено увеличенными в 1,5–2,0 раза значениями активности АСТ и АЛТ в сыворотке крови. Повреждения печени могут быть обусловлены как токсическим влиянием самих наркотических веществ, так и сопутствующим течением вирусных гепатитов, встречающихся в большинстве случаев [А.И. Долгушина и соавт., 2017]. В работе [З.С. Абачарова, 2009] также получены данные, указывающие на значительное снижение альбуминово-глобулинового коэффициента у больных с героиновой наркоманией в абстинентный и постабстинентный период. Причем З.С. Абачаровой было определено снижение концентрации общего белка в абстинентный период на 25 %. В постабстинентный период данный показатель увеличивался до контрольных значений, однако соотношение альбуминов и глобулинов оставалось ниже нормы на 38 %. В ряде работ описаны нарушения фонда

свободных аминокислот в организме и способы их коррекции [V.V. Lelevich et al., 2015; В.В. Лелевич и соавт., 2017; В.М. Шейбак и соавт., 2017].

В стадию абстиненции у героиновых наркоманов регистрируются значительно увеличенные значения маркеров цитолиза гепатоцитов – активность АЛТ и АСТ увеличивается в 1,5–2,0 раза [К.М. Swetz et al., 2010; Г.В. Коршунов и соавт., 2013]. Увеличивается концентрация общего билирубина в сыворотке крови на 25 %, при этом определяются сниженные значения концентрации глюкозы на 10–15 % и мочевины в 3 раза. Гипербилирубинемия может быть связана с усиленным гемолизом эритроцитов и распадом гемоглобина ввиду нарушения целостности и функциональной зрелости биологических мембран. Учитывая снижение уровня человеческого сывороточного альбумина, развивающееся у больных с наркотической зависимостью, следует иметь в виду возможность развития относительной гипербилирубинемии [Ю.С. Исмаилова и соавт., 2014; А.П. Щёктова и соавт., 2018]. Снижение концентрации глюкозы различные авторы обычно трактуют как нарушение глюкостатической функции печени ввиду ее повреждения [Д.У. Черкесова и соавт., 2013]. В ряде работ описаны нарушения углеводного и липидного обмена у больных с наркотической зависимостью, а также зависимость их от длительности употребления наркотических средств [Е.Н. Бычков и соавт., 2014].

**Особенности окислительного гомеостаза.** Наркотическая зависимость часто сопровождается развитием соматической патологии с характерными проявлениями метаболических нарушений. Кроме того, сами наркотические вещества не ограничиваются влиянием только на нейромедиаторный обмен в головном мозге, а являясь ксенобиотиками, вызывают токсические реакции по всему организму, также стимулируя развитие полиорганной соматической патологии. Метаболическое действие наркотиков направлено, прежде всего, на процессы энергетического обмена [А.Н. Семернин и соавт., 2012; Д.А. Любченко, И.М. Быков, 2019].

Вещества, относящиеся к группе опиоидов, обладают выраженным угнетающим действием на дыхание, что приводит к развитию тканевой гипоксии [С.А. Двинская и соавт., 2003; М.А. Хасина и соавт., 2010; A. Salarian et al., 2018]. Классические проявления и последствия гипоксии включают гипоэнергетические состояния, дисбаланс окислительного гомеостаза со сдвигом в сторону преобладания прооксидантных факторов и усилением интенсивности свободнорадикальных процессов [В.К. Абдуллаева, 2015]. Вслед за гипоксией обязательно следует период реоксигенации, в который наиболее высока интенсивность свободнорадикальных процессов, формирующихся на фоне относительной гипероксии.

В первую очередь к гипоксии чувствительны ткани мозга, печени и легких, выполняющие множество специфических метаболических функций, что расширяет спектр проявлений нарушений у больных с наркотической зависимостью на уровне биохимических показателей. Кроме того, учитывая, что в метаболизме морфина и других наркотических веществ участвует система цитохрома P450, особенностью которой является генерация свободных радикалов при активном функционировании, следует ожидать интенсификации оксидативных повреждений [J. Pan et al., 2005; T. Koch et al., 2009; Д.У. Черкесова и соавт., 2013].

В эпидемиологических исследованиях установлено, что у каждого 4-го больного с синдромом зависимости от опиоидов развивается легочная патология, ключевыми патобиохимическими звеньями прогрессирования которой являются мембранодеструктивные процессы [S. Mehta et al., 2020]. В работе [С.А. Двинская и соавт., 2003] исследовали состояние белкового, углеводного и липидного обменов, а также уровень маркеров окислительного стресса в конденсате выдыхаемого воздуха у лиц с опиатной наркотической зависимостью. В результате было показано, что у исследуемой группы больных наблюдается усиление окислительных процессов повреждения



биомолекул, прежде всего липидов, снижение антиоксидантной активности. Биохимические исследования обмена веществ показали увеличение в несколько раз практически всех изученных показателей, таких как активность АСТ и АЛТ, концентрации белка, глюкозы, мочевины и лактата. Данные результаты можно трактовать как усиление деструктивных процессов в легочной ткани, увеличение интенсивности катаболических реакций и переход на анаэробный гликолиз.

Выраженные нарушения обмена нейромедиаторов, активизация цепи митохондриального окисления при биотрансформации наркотических средств, эпизодическая гипоксия являются основными причинами вовлечения активных форм кислорода и других свободных радикалов в патогенез аддиктивных расстройств [M. Gutovicz et al., 2010]. Таким образом, основными источниками продукции активных форм кислорода являются НАДФН-оксидаза нейтрофилов и других клеток, ксантинооксидаза, утечка электронов из дыхательной цепи, аутоокисление катехоламинов, миелопероксидаза, разные формы NO-синтаз. Последние два фермента являются источниками, так называемых активных форм хлора и азота [I. Deb et al., 2011; A.O. Abdel-Zaher et al., 2013].

Наиболее остро у больных наркоманиями стоит нарушение обмена катехоламинов, в частности увеличение концентрации дофамина, инактивируемого моноаминооксидазой с побочным образованием пероксида водорода. При аутоокислении дофамина может образовываться супероксидный анион-радикал, который вместе с перекисью водорода индуцирует дальнейшее лавинообразное развитие радикально-цепных реакций. Большая часть свободных радикалов и реактивных молекул продуцируются митохондриальной цепью окисления, активность которой резко усиливается ввиду необходимости обезвреживания наркотических веществ и их метаболитов, относящихся к ксенобиотикам [Т.Н. Дудко и соавт., 2007; Г.И. Кулгунина и соавт., 2007].

В работах большого количества авторов указывается на развитие окислительного стресса на системном уровне у больных с зависимостью от опиоидов, характеризующегося интенсификацией свободнорадикальных процессов и снижением защитного потенциала антиоксидантной системы [Д.У. Черкесова, А.И. Рабаданова, 2012; Д.А. Любченко и соавт., 2018; M.S. Sadat-Shirazi et al., 2020]. Так значительные проявления окислительного стресса были идентифицированы у больных при опиоидной наркомании [В.В. Внуков и соавт., 2011]. В данной работе у больных было зафиксировано увеличение интенсивности свободнорадикальных процессов по данным индуцированной пероксидом водорода хемилюминесценции на фоне снижения активности компонентов антиоксидантной защиты плазмы крови и эритроцитов.

Наиболее выраженные изменения выявлены у больных в стадии абстиненции, однако и в стадии ремиссии наблюдается дисбаланс прооксидантно-антиоксидантной системы крови. Так в стадии ремиссии на 60–80 % остаются увеличенными параметры  $H_2O_2$ -индуцированной хемилюминесценции. В стадии абстиненции этот же показатель увеличен на 65–117 %. Таким образом, нарушения окислительного гомеостаза при наркомании носит долговременный характер, интенсивность свободнорадикальных нарушений не спадает даже в стадии ремиссии, отличается только реактивность системы антиоксидантной защиты. В плазме крови в стадии ремиссии нормализуется активность церулоплазмينا и концентрация  $\alpha$ -токоферола, активность ферментов антирадикальной защиты эритроцитов при этом остается ниже контрольных значений.

В ряде работ отмечается значительное увеличение образования и накопления промежуточных продуктов перекисного окисления липидов, снижение содержания токоферола и тиолсодержащих белков плазмы крови у больных с разными формами наркоманий [M. Gutovicz et al., 2010]. Некоторые исследователи отмечают органоспецифичность развития

окислительных повреждений [M. Gutovicz et al., 2010]. Так указывается, что у больных героиновой наркоманией активность ферментов антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы и каталазы снижается в эритроцитарной взвеси, но остается в пределах нормальных значений в ткани головного мозга. При этом в разных отделах ткани головного мозга регистрировалось усиление окислительных модификаций белков и других биомолекул [M. Gutovicz et al., 2011].

Анализ изменений окислительно-восстановительного гомеостаза у больных с зависимостью от опиоидов на фоне метадоновой терапии проведен в работе [A. Salarian et al., 2018]. В данной работе было установлено, что употребление опиоидов индуцирует нарушения окислительно-восстановительного гомеостаза и данные нарушения сохраняются в первые дни замещения опиоидов метадоном. Тем не менее, через 2 недели после начала заместительной терапии наблюдалась частичная нормализация прооксидантно-антиоксидантного баланса. Вероятно, переходный период от употребления опиоидов к метадонону является наиболее уязвимой фазой, которая может потребовать антиоксидантной коррекции. Дисбаланс прооксидантно-антиоксидантной системы у больных с зависимостью от опиоидов по данным A. Salarian et al. характеризуется низкими значениями активности супероксиддисмутазы и каталазы крови на фоне нормальной концентрации глутатиона. В данной статье также поднимается важный вопрос связи табакокурения с оксидативным стрессом у больных разных групп. Само по себе курение сигарет широко распространено среди больных с прочей наркологической патологией, что уже модулирует развитие воспалительного ответа и интенсификацию свободнорадикальных процессов. Тем не менее, сравнение результатов практически здоровых лиц, курильщиков и курильщиков с синдромом зависимости от опиоидов показал значительное усугубление окислительных нарушений [A. Ghazavi et al., 2013].

**Изменения структуры биологических мембран.** В результате взаимодействия наркотических веществ с мембранами клеток нарушается их жидкокристаллическая структура, изменяются их физико-химические свойства и проницаемость. Причинами нарушений структуры и функций мембран при наркотической интоксикации являются интенсификация свободнорадикальных процессов и повреждение липидов мембран, а также неспецифическое взаимодействие самих наркотиков с фосфолипидами мембран [М.В. Овсянников и соавт., 2005].

**Эндогенная интоксикация.** Фактор интоксикации играет ведущую роль в патогенезе многих патологических процессов. Нарушение процессов детоксикации ксенобиотиков в печени неизбежно ведет к развитию и прогрессированию синдрома эндогенной интоксикации. Токсинемия у больных с синдромом зависимости от наркотических веществ имеет смешанный генез и проявляется увеличением в крови содержания катехоламинов и их метаболитов, продуктов измененного обмена веществ, различных компонентов цитолиза клеток разных тканей и экзотоксинов [А.С. Огулов и соавт., 2009]. Биологические свойства у разных по химической природе токсических веществ могут быть принципиально различными, однако общий токсический эффект определяется их суммарной активностью. Проявления интоксикации включают усиление гемолиза эритроцитов, подавление системы клеточного иммунитета, эритропоэза, ингибирование синтеза белков и нуклеиновых кислот, разобщение тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования [В.Е. Марусанов и соавт., 2002; И.А. Горошинская и соавт., 2015].

**Изменения состава ротовой жидкости у больных с наркотической зависимостью.** Поражение разных органов и тканей у больных, злоупотребляющих наркотическими средствами, затрагивает также ткани полости рта, что характеризуется как минимум повсеместной распространенностью кариеса зубов и воспалительных заболеваний пародонта

у больных с синдромом зависимости от опиоидов [С.И. Токмакова, Ю.В. Луницына, 2014]. Причиной этому может служить и модификация состава ротовой жидкости, зависящая от формы и степени тяжести патологического процесса [И.В. Струев, В.М. Семенюк, 2006]. Показано, что у больных с героиновой зависимостью изменяются физико-химические свойства слюны: снижается скорость секреции, увеличивается количество осадка и вязкость, снижается рН, что служит важным фактором риска развития кариеса. Изменяются параметры фосфорно-кальциевого обмена в сторону существенного преобладания ионов кальция [А.В. Acquier et al., 2017].

Параметры прооксидантно-антиоксидантного баланса в ротовой жидкости больных с героиновой наркоманией определяли в работе [Е.С. Бимбас, И.А. Надымова, 2007]. В данной работе были подтверждены вышеописанные изменения физико-химических свойств слюны, но также установлено увеличение содержания в ротовой жидкости малонового диальдегида в 3,2 раза и снижение общей антиоксидантной активности в 3–8 раз в зависимости от длительности употребления наркотика.

**Метаболические нарушения в экспериментальных исследованиях аддиктивных расстройств.** Экспериментальные исследования по моделированию и коррекции отравлений наркотическими веществами у лабораторных животных подтверждают наблюдаемые в клинической практике изменения биохимических показателей [В.К. Абдуллаева и соавт., 2013; .В. Лелевич, В.В. Лелевич, 2018]. Было установлено, что введение фентанила белым крысам уже через 1 минуту сопровождается развитием окислительного стресса по данным увеличения уровня малонового диальдегида и активности ферментов антиоксидантной защиты. Через 1 час после введения наркотика регистрировались выраженные изменения показателей, характеризующих развитие цитолиза гепатоцитов, вызванного оксидативным повреждением мембран [Д.В. Горбунов и соавт., 2018].

В экспериментальных исследованиях подтверждается развитие окислительного стресса у животных на фоне введения наркотиков и усиление

его при синдроме отмене. Так у крыс на фоне синдрома отмены резко снижается уровень глутатиона и общей антиоксидантной активности, увеличивается уровень малонового диальдегида в разных органах и тканях животных [J. Pan et al., 2005].

Понимание особенностей метаболических нарушений, развивающихся при интоксикации наркотическими средствами, необходимо для разработки эффективных способов дезинтоксикационной терапии. Исследование роли тех или иных патобиохимических звеньев действия наркотиков позволяет обосновать использование различных средств, в том числе антиоксидантов в составе комплексной терапии интоксикации.

#### **1.4. Метаболическая и детоксикационная терапия у лиц с наркотической зависимостью**

Специфического лечения синдрома зависимости от психостимуляторов не существует, поэтому основная задача терапии – предупреждение развития психических и соматических осложнений заболевания [M. Saadan et al., 2013]. Длительная интоксикация психостимуляторами приводит к развитию сердечно-сосудистых нарушений, стойким неврологическим нарушениям, повреждению гепатоцитов, острой почечной недостаточности. Для коррекции патобиохимических изменений используется широкий спектр препаратов, включающих средства антиоксидантной направленности, субстраты энергетического обмена, инфузионные средства для дезинтоксикации и другие [J. Pan et al., 2005; Н.Н. Иванец, 2013].

Использование витамина антиоксиданта альфа-токоферола в дозировках 300–500 мг/сутки в течение 20 дней в комплексе со стандартной терапией зависимости от опиатов способствует снижению выраженности окислительного стресса и увеличению активности ключевых звеньев системы антиоксидантной защиты [В.К. Абдуллаева и соавт., 2015].

С целью снижения интенсивности поражения печени имеется большой опыт применения гептрала (S-аденозилметионин) у больных с зависимостью от опиоидов. Показано, что использованием данного средства способствует улучшению функционального состояния печени и стимуляции процессов микросомального окисления, что важно для поддержки детоксикационной функции [А.С. Логинов и соавт., 2001].

Ввиду того, что в механизмах эндогенной интоксикации у больных с наркотической зависимостью значительную роль играет лимфатическая система, достаточно привлекательными способами детоксикации являются различные сорбционно-лимфотропные технологии. В настоящее время использование лимфотропной терапии и энтеросорбции считается патогенетически обоснованным [А.С. Огудов и соавт., 2009]. Использование данных технологий в составе комплексной терапии позволяет не только снизить проявление болевого синдрома, но и нормализовать показатели иммунограммы, на фоне такой терапии существенно быстрее снижаются лейкоцитарный индекс интоксикации, показатель генерализованной аминокислотурии, активность креатинкиназы и трансаминаз в плазме крови [А.С. Огудов и соавт., 2003].

Имеются данные о перспективности использования антиоксидантов в терапии больных с хронической наркотической интоксикацией. Так в работе [М.А. Хасина и соавт., 2015] исследовано введение меди и селена, металлокофакторов ферментов антиоксидантной защиты, на состояние микроэлементного баланса и состояния окислительного гомеостаза у больных с синдромом зависимости от опиоидов. Показана возможность увеличения активности ферментов, особенно глутатионпероксидазы, и снижения интенсивности перекисного окисления липидов на фоне применения биодобавок, содержащих указанные микроэлементы.

Имеется некоторый опыт использования препаратов янтарной кислоты (цитофлавин, реамберин) в коррекции наркозависимых больных с вирусными

гепатитами. Доказано, что использование данных препаратов сопровождается выраженными дезинтоксикационными эффектами и снижением риска развития осложнений даже у больных с тяжелыми формами гепатита [Г.С. Архипов и соавт., 1999; В.А. Исаков и соавт., 2013; А.В. Смирнов и соавт., 2014].

В целом же вопросы метаболической терапии у больных с синдромом зависимости от наркотических веществ сегодня недостаточно проработаны, при том, что имеется уже достаточное количество данных, свидетельствующих о нарушениях окислительного гомеостаза, эндогенной интоксикации и других патобиохимических изменениях у таких больных.



## ГЛАВА 2.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Общая характеристика групп испытуемых лиц

Исследование проведено с участием 60-ти больных, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ «Наркологический диспансер» министерства здравоохранения Краснодарского края и 20-ти относительно здоровых испытуемых лиц, которые составили контрольную группу. Больные с зависимостью от психостимуляторов составили 2-ю группу ( $n = 38$ ), больные с синдромом зависимости от опиоидов составили 3-ю группу испытуемых лиц ( $n = 22$ ). Больные 2-й группы методом простой рандомизации были распределены на 2 подгруппы (рисунок 2.1).

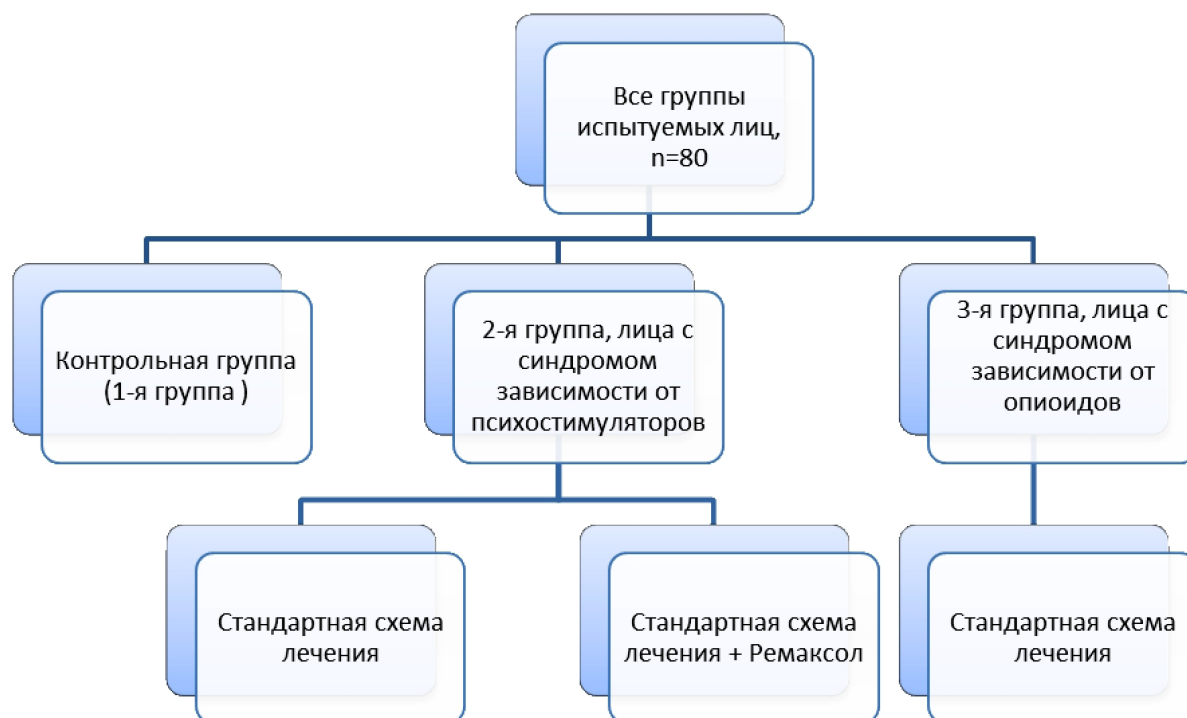
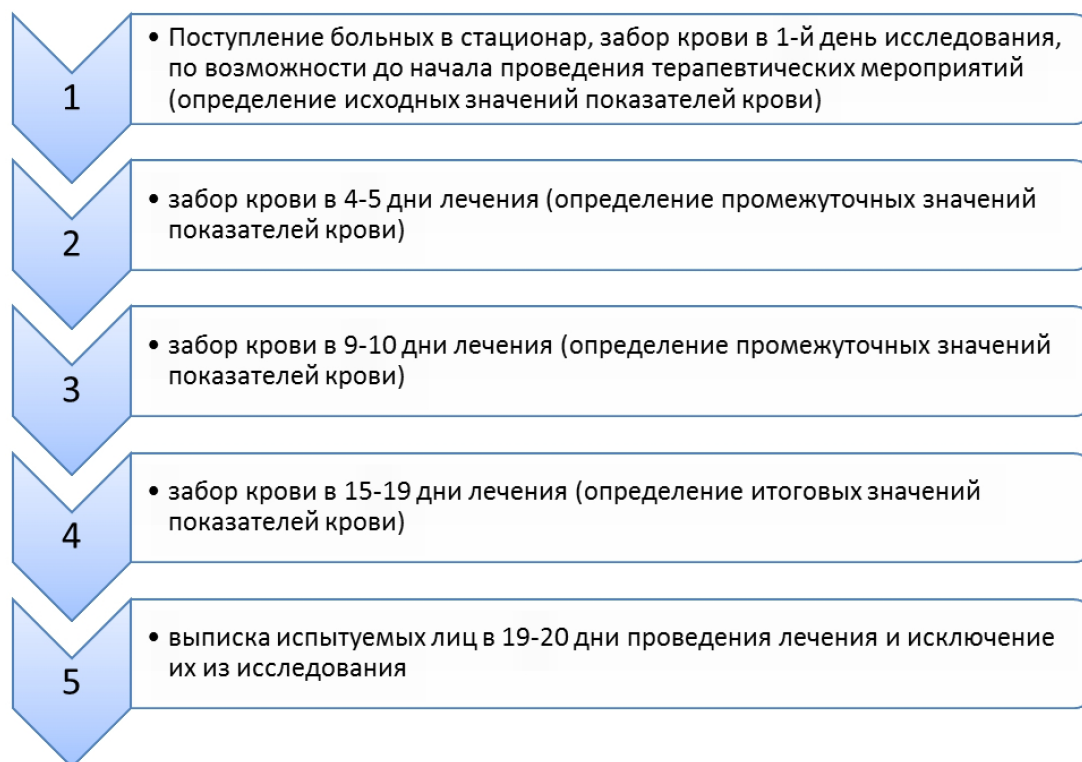


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования (группы испытуемых лиц)

Больные подгруппы А ( $n = 19$ ) получали стандартную терапию синдрома зависимости, включающую психофармакопрепараты – транквилизаторы, антидепрессанты, нейролептики и «малые» нейролептики [П.Г. Андрух и

соавт., 2010; Е.А. Брюн и соавт., 2018; Е.А. Брюн и соавт., 2019]. Больные подгруппы В (n = 19) дополнительно к стандартной схеме коррекции получали ремаксол (НТФФ Полисан, Россия). Состав ремаксола: янтарная кислота – 5,280 г; меглюмин (N-метилглюкамин) – 8,725 г; инозин (рибоксин) – 2,0 г; метионин – 0,75 г; никотинамид – 0,25 г; натрия хлорид – 6,0 г; калия хлорид – 0,30 г; магния хлорид гексагидрат (в пересчёте на безводный) – 0,12 г; натрия гидроксид – 1,788 г; вода для инъекций до – 1,0 л. Все испытуемые больные с синдромом зависимости от психостимуляторов имели стаж потребления наркотических средств в среднем 5 лет (2–8 лет). Возраст испытуемых лиц контрольной и опытных групп составлял от 23 лет до 35 лет. Потребление испытуемыми лицами психостимуляторов или опиоидов было подтверждено химико-токсикологическими исследованиями крови. Проведение исследовательской работы было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 58 от 11.12.2017 г.). Все испытуемые лица давали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В процессе лечения больных 2–3-й групп производили 4 забора крови: на момент поступления в стационар – до начала проведения лечебных мероприятий (1 этап), в 4–5 дни исследования (2 этап) для определения быстрого ответа лабораторных показателей на лечение, если такой ответ имелся, в 9–10 дни исследования (3 этап исследования) и в 15–19 дни исследования (4 этап), непосредственно перед выпиской больных из стационара (рисунок 2.2). Обычно на 19–20 день проведения терапевтических мероприятий осуществлялась выписка испытуемых лиц и исключение их из исследования. У лиц контрольной группы кровь забиралась однократно. Таким образом, у больных кровь забирали 4 раза для отслеживания динамики изменений биохимических показателей в процессе терапии.



**Рисунок 2.2** – Дизайн исследования (этапы исследования)

## **2.2. Эпидемиологические методы исследования**

Начальным этапом исследования стало изучение современных тенденций и региональных особенностей заболеваемости наркологической патологией, связанной с употреблением психостимуляторов. Материалами для этого послужили данные из отчетных форм № 11 «Сведения о заболеваниях наркологическими расстройствами» по Краснодарскому краю за 2000–2018 годы. Общая глубина исследования составила 19 лет. Наряду с расчетом ежегодных показателей заболеваемости и распространенности наркологических расстройств, обусловленных приемом наркотических средств, для выявления основных тенденций использовался метод укрупненных интервалов и были выделены смежные двулетия в начале и конце изучаемого периода: 2000–2001 гг. и 2017–2018 гг.

Применялось выделение состояний с формированием синдрома зависимости и употребление психоактивных веществ с вредными для

здоровья последствиями (группа профилактического учета). Изучение проводилось как суммарно по всей группе наркологических расстройств, так и по отдельным видам ПАВ (опиоидов, каннабиноидов, других психостимуляторов, других наркотиков и их сочетаний).

Наряду с указанными характеристиками изучение заболеваемости и распространенности проведено с учетом следующих признаков: 1 – пол (оба пола, мужчины, женщины); 2 – возраст (0–14 лет, 15–17 лет, 18–19 лет, 20–59 лет, 60 и старше); 3 – место жительства (городская местность, сельская местность, край в целом). При изучении патологии, связанной с употреблением наркотических веществ, анализировалась динамика структуры, показателей заболеваемости и распространенности на 100 тыс. населения.

### **2.3. Биохимические методы исследования**

Для исследований биохимических показателей у всех испытуемых лиц забирали венозную кровь в объеме 6–8 мл в пробирки с гепарином натрия для получения плазмы крови и эритроцитарной взвеси. Лабораторные исследования биожидкости проводили на базе клинко-диагностической лаборатории ГБУЗ «Наркологический диспансер» министерства здравоохранения Краснодарского края и лаборатории кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Для лабораторной характеристики биохимических нарушений у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов определяли показатели состояния обмена белков, жиров, углеводов, маркеры цитолитического синдрома, состояния прооксидантно-антиоксидантной системы и эндогенной интоксикации (риснок 2.3).

Исследования проводили на базе лабораторий, оснащенных необходимым вспомогательным и измерительным оборудованием.



**Рисунок 2.3** – Дизайн биохимических исследований

Вспомогательное оборудование, необходимое для приготовления и хранения реагентов, подготовки биожидкостей, разделения плазмы крови и эритроцитов: универсальная центрифуга с охлаждением Centrifuge 5424 R (Eppendorf, Германия), общелабораторные центрифуги, суховоздушные термостаты, рН-метр рН-150МИ, аналитические весы, автоматические дозаторы. Для измерений оптических свойств растворов использовали: анализатор биохимический автоматический многоканальный Super Z (Китай), однолучевой сканирующий спектрофотометр UNICO 2800 (США) и спектрофлуориметр CM 2203 (Solar, Беларусь).

### **2.3.1. Определение показателей состояния обмена веществ**

В плазме крови больных 2–3-й групп и испытуемых лиц контрольной группы определяли широкий спектр показателей, характеризующих состояние обмена белков (содержание общего белка, человеческого сывороточного

альбумина, мочевины), углеводов (концентрация глюкозы), липидов (концентрация общего холестерина, триглицеридов, общих липидов). Также определяли концентрацию общего и прямого билирубина, креатинина, С-реактивного белка, а в ряде необходимых случаев и некоторые специфические параметры [А.И. Карпищенко, 2002; В.С. Камышников, 2004]. Для исследований в области клинической биохимии использовали наборы реагентов Витал Девелопмент Корпорэйшн (Россия), само проведение определений выполняли на биохимическом анализаторе Super Z (Китай). С использованием системы капиллярного электрофореза определяли изменения белкового состава плазмы крови, разделяя общий белок на отдельные фракции: альбумины, альфа-1, альфа-2, бетта-1, бетта-2 и гамма глобулины. Представление результатов в данном случае приводили в % по отношению к суммарному содержанию белка.

### **2.3.2. Определение маркеров цитолитического синдрома**

В плазме крови испытуемых лиц определяли классические маркеры цитолиза гепатоцитов – активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспртатаминотрансферазы (АСТ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) с использованием коммерческих наборов реагентов производства Витал Девелопмент Корпорэйшн (Россия). Используемые в наборах методики основаны на энзиматических кинетических способах определения расходования НАДН по скорости снижения оптической плотности раствора при 340 нм [А.И. Карпищенко, 2002; В.С. Камышников, 2004].

### **2.3.3. Определение показателей состояния системы антиоксидантной защиты**

Для определения состояния системы антиоксидантной защиты определяли ряд параметров ферментного и неферментного звеньев эритроцитов и плазмы крови, так чтобы обеспечить максимально объективную информацию состоянии этой сложной многокомпонентной и

многоуровневой системы. Для характеристики неферментного звена в плазме кров определяли общую антиоксидантную активность (АОА) и содержание тиоловых групп, а в эритроцитарной взвеси определяли концентрацию восстановленной формы глутатиона (GSH). Для характеристики ферментного звена в эритроцитарной взвеси определяли активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ), глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатионредуктазы (ГР) [И.И. Павлюченко и соавт., 2006; А.А. Басов и соавт., 2013].

Общую антиоксидантную активность определяли железо-восстанавливающим методом FRAP (Ferric Reducing/Antioxidant Power). Для этого инкубировали 50 мкл биожидкости (плазма крови) с раствором ионов  $Fe^{3+}$  и 2,2'-дипиридила в ацетатном буферном растворе с рН 3,6 в течение 60 минут при 37 °С в термостате. Интенсивность окраски образующегося комплекса оценивали спектрофотометрически при 520 нм и сравнивали со стандартами, полученными при инкубации в аналогичной смеси растворов аскорбиновой кислоты с известными концентрациями. Таким образом, полученные результаты выражали в мМ раствора аскорбиновой кислоты [I.F.F. Benzie, J.J. Strain, 1996].

Содержание тиоловых (сульфгидрильных, SH-групп) определяли традиционным способом по реакции с 5,5'-дитиобис-(2-нитробензойной кислотой) кислоты (реактив Элмана), высвобождаемый при этом тионитрофенильный анион имеет интенсивную желтую окраску и максимум поглощения при 412 нм. Так как часть функциональных групп спрятана внутри белковой глобулы и испытывает стерические затруднения при взаимодействии с разными реагентами, реакция протекает в течение достаточно длительного временного промежутка. Обычно в течение 30 минут нарастание оптической плотности раствора выходит на плато. Тиоловые группы, прореагировавшие за 30 минут считались в исследовании общими (суммарными), в первые 3 минуты – легкодоступными, а с 3-й по 30-ю – труднодоступными (медленно реагирующими). Для наглядности рассчитывали коэффициент соотношения легко-/труднодоступных SH-групп. Также проводили оценку чувствительности

тиоловых групп к действию окислителя, в качестве которого использовали пероксид водорода. Для этого определяли те же самые показатели (суммарные, легко- и труднодоступные сульфгидрильные группы) без окислителя и после дополнительного внесения пероксида водорода в конечной концентрации  $1,8 \times 10^{-4}$  %. По формулам, подробно описанным в патенте «Способ оценки резистентности организма к действию прооксидантных факторов» [К.А. Попов и соавт., 2017], рассчитывали интегральные показатели состояния тиолового звена системы антиоксидантной защиты плазмы крови.

Определение содержания восстановленной формы глутатиона в эритроцитарной взвеси проводили по тому же принципу, что и тиоловые группы плазмы крови, учитывая, что глутатион – цистеин-содержащий трипептид, являющийся основным низкомолекулярным тиолсодержащим соединением внутри клетки. При этом предварительно депротеинизировали суспензию эритроцитов внесением сульфосалициловой кислоты с последующим определением глутатиона в надосадочной жидкости с использованием 5,5'-дитиобис-(2-нитробензойной кислоты) кислоты. Концентрацию глутатиона находили по калибровочному графику, построенному с использованием стандартных растворов восстановленного глутатиона с известными концентрациями [А.И. Карпищенко, 2002].

Определение активности супероксиддисмутазы проводили с использованием способа оценки ингибирования аутоокисления кверцетина в тест-системе с генерацией супероксидного анион-радикала [В.А. Костюк и соавт., 1990].

Каталазную активность определяли по скорости утилизации пероксида водорода в тест-системе с фосфатным буферным раствором рН 7,4. Уровень содержания пероксида водорода в растворе оценивали по поглощению в ультрафиолетовой области спектра при 260 нм [А.И. Карпищенко, 2002].

Активность глутатионпероксидазы определяли по способу, основанному на оценке скорости утилизации трет-бутил гидропероксида ферментом в присутствии глутатиона. Концентрацию глутатиона в тест-



системе до реакции и после определяли по реакции с 5,5'-дитиобис-(2-нитробензойной кислотой) кислотой [А.И. Карпищенко, 2002].

Определение активности глутатионредуктазы осуществляли по методике, основанной на регистрации скорости снижения концентрации НАДФН в ферментативной реакции восстановления окисленной формы глутатиона. Для этого биологическую жидкость (гемолизат эритроцитов) инкубировали в тест-системе, содержащей НАДФН и окисленный глутатион в фосфатном буферном растворе с рН 7,0 [А.И. Карпищенко, 2002].

#### **2.3.4. Определение маркеров окислительных повреждений биомолекул**

В эритроцитарной взвеси определяли тиобарбитуровое число (ТБЧ), отражающее содержание конечных продуктов окислительных модификаций биомолекул, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой. К таким веществам в частности относится малоновый диальдегид. Реализацию данной методики осуществляли после осаждения белков эритроцитарной взвеси трихлоруксусной кислотой, внесения 0,8 % раствора 2-тиобарбитуровой кислоты к надосадочной жидкости и кипячения полученного раствора строго в течение 15 минут. Оптическую плотность раствора, содержащего образованные окрашенные комплексы тиобарбитуровой кислоты с карбонильными продуктами перекисного окисления липидов (ТБК-реактивные продукты) определяли спектрофотометрически при 450 и 532 нм. Для вычисления тиобарбитурового числа суммировали значения, полученные на 2-х длинах волн [В.С. Камышников, 2004].

К промежуточным продуктам окислительных повреждений биополимеров и липидов относят диеновые и триеновые конъюгаты, определение которых осуществляли после депротеинизации плазмы крови и извлечения липидной фракции в гептан-изопропиловой смеси. Оценку содержания конъюгатов осуществляли путем определения поглощения раствора при 233 и 273 нм [А.А. Басов и соавт., 2013].

### 2.3.5. Определение маркеров эндогенной интоксикации

Для лабораторной оценки эндогенной интоксикации проводили определение содержания веществ со средней и низкой молекулярной массой в плазме крови и эритроцитарной взвеси (ВСиНММпл и ВСиНММэр). К данным веществам относят широкий спектр молекул со средней и низкой молекулярной массой, в том числе в норме присутствующих в биологических жидкостях организма: мочевины, мочевая кислота, глюкоза, аминокислоты, липиды и др., а также небольшие пептиды, образующиеся в частности в ходе частичного гидролиза белков. При различных патологических процессах в ходе деструкции тканевых компонентов и вымывания их в кровь, содержание рассматриваемых веществ и их аналогов резко увеличивается, сначала они сорбируются мембранами эритроцитов, затем отмечается рост их количества и в плазме крови. Общий уровень содержания веществ со средней и низкой молекулярной массой определяют путем оценки площади под кривой спектра поглощения депротенизированной биожидкости, полученного на длинах волн 238–298 нм [А.И. Карпищенко, 2002].

Для комплексной оценки изменений белков плазмы крови, вызванных окислительными модификациями или конформационными перестройками при связывании с разными молекулами, в том числе образующимися при эндогенной интоксикации, определяли показатели собственной и зондовой флуоресценции. Определение собственно флуоресценции проводили после разведения плазмы крови физиологическим раствором до концентрации белка 0,5 мг/мл при условиях длины волны возбуждения флуоресценции 280 нм и длины волны испускания флуоресценции 330 нм. Для определения зондовой флуоресценции использовали гидрофобный зонд 1-анилино-8-нафталинсульфоновую кислоту (АНС), который инкубировали с разведенной физиологическим раствором плазмой крови с концентрацией общего белка 0,5 мг/мл. Регистрацию интенсивности сигнала флуоресценции проводили при длинах волн возбуждения и испускания 380 и 490 нм. Все измерения проводили в термостатируемой кювете при 25 °С.

## 2.4. Статистическая обработка данных

Статистическую обработку результатов лабораторных исследований осуществляли с использованием специализированного программного обеспечения StatPlus (AnalystSoft Inc.). Нормальность распределения изученных показателей оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка, так как чаще всего характер распределения отличался от нормального закона, данные в таблицах и диаграммах были представлены в виде медианы и квартилей. Оценку значимости различий между контрольной, 2-й и 3-й опытными группами проводили с использованием непараметрического критерия Краскела-Уоллиса, с последующим, при обнаружении статистически значимых отличий, попарным сравнением с помощью критерия Манна-Уитни для анализа независимых групп. Сравнение показателей больных полученных на разных этапах лечения проводили с помощью непараметрического критерия Уилкоксона для анализа зависимых групп. Различия показателей считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРКОТИЗАЦИИ НАСЕЛЕНИЯ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ И РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НАРКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ, СВЯЗАННОЙ С УПОТРЕБЛЕНИЕМ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Сложившаяся в последние десятилетия ситуация с употреблением наркотических средств признана одной из важнейших проблем, решение которой может быть эффективным только в условиях реализации принципов превентивной наркологической стратегии с обязательным учетом региональной специфики возникновения и распространения наркотической патологии. В этой связи разработка конкретных мер противодействия наркотизации населения невозможна без точного знания эпидемиологических характеристик сложившейся наркологической ситуации.

Несмотря на известную проблему полноты учета лиц, употребляющих наркотические вещества, данные официальной медицинской статистики, особенно рассматриваемые в динамике, все же дают возможность воссоздать единую картину наркотического процесса, выявив его основные закономерности. Поправка же на количество латентных больных, которое, по экспертным оценкам, превышает число зарегистрированных в 5–10 раз, позволяет объективизировать полученную картину и оценить реальные масштабы потребления наркотиков.

Учитывая, что Краснодарский край традиционно считается регионом повышенного риска распространения наркотической патологии и входит в первую десятку наиболее неблагополучных по наркоситуации регионов страны, нами проведен эпидемиологический анализ современных тенденций заболеваемости населения, вызванной употреблением наркотических веществ, за период 2000–2018 гг.

В соответствии с принятой дифференциацией психических и поведенческих расстройств, связанных с употреблением наркотических веществ, на заболевания с формированием синдрома зависимости (наркомания) и с вредными последствиями для здоровья (без формирования синдрома зависимости), было проведено параллельное изучение динамики заболеваемости и распространенности по этим категориям патологии.

В Краснодарском крае общее число зарегистрированных потребителей наркотиков в 2018 году составило 9 106 человек, а показатели распространенности данной патологии 163,0 на 100 тысяч населения (2017 г. – 10 755 человек или 194,1 ‰).

В 2018 году в Краснодарском крае зарегистрировано 3 689 больных наркоманией, или, соответственно, 66,0 в расчете на 100 тысяч населения (2017 год – 86,8 ‰). В этом же году в крае за наркологической помощью по поводу наркомании впервые в жизни обратился 221 человек. Показатель первичной заболеваемости наркоманией в 2018 году составил 3,9 на 100 тысяч населения (в 2017 году – 4,2 ‰).

Значения показателей для Краснодарского края несколько ниже по сравнению с данными по Российской Федерации. В России общее число зарегистрированных пациентов с наркологическими расстройствами, связанными с употреблением наркотиков (больные наркоманией и пациенты с пагубным употреблением наркотиков), в 2018 году составило 423 391 человек или 288,3 на 100 тыс. населения (В.В. Киржанова, Н.И. Григорова, 2018). Амбулаторными наркологическими учреждениями страны в 2018 году зарегистрировано 250 634 больных наркоманией или 179,6 на 100 тыс. населения (в 2017 г. – 273 094 больных или 186,0 на 100 тысяч населения). Кроме того, в 2018 году 172 757 пациентов зарегистрированы с диагнозом пагубное употребление наркотиков (117,6 на 100 тысяч населения).

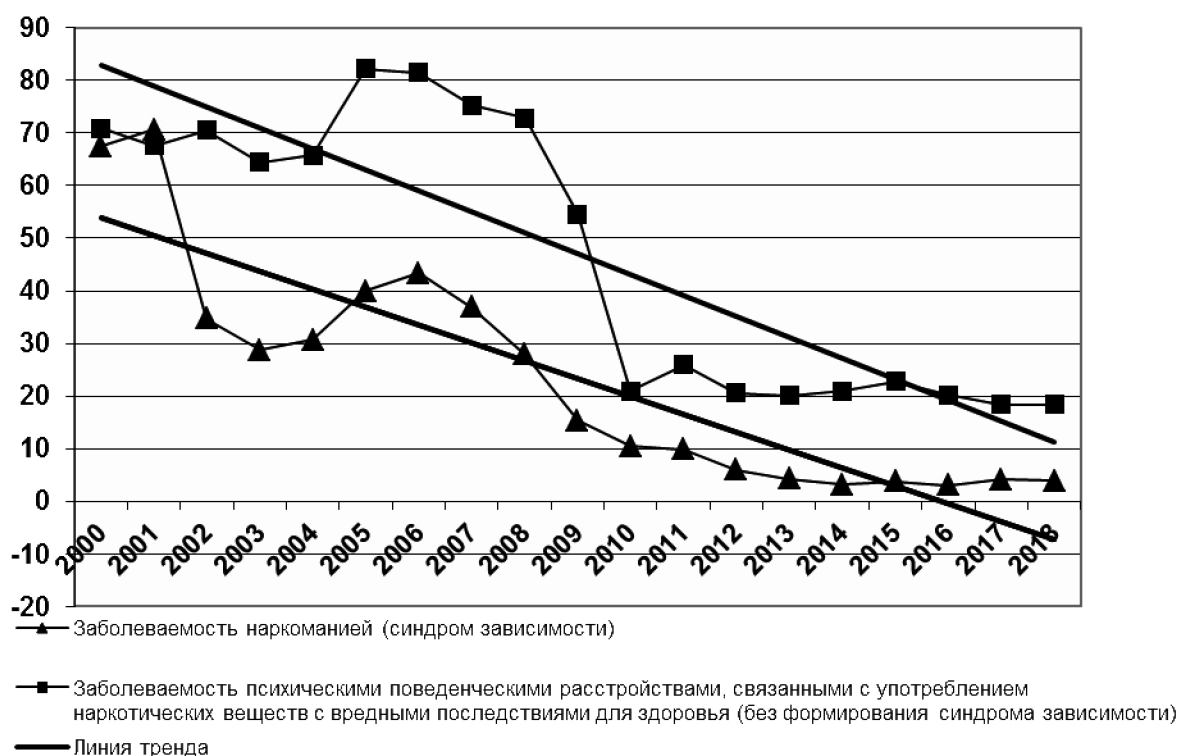
Официально регистрируемый в Краснодарском крае суммарный уровень заболеваемости психическими и поведенческими расстройствами,

вызванными употреблением наркотических веществ, за анализируемый период снизился более чем в 5 раз (с 138,3 ‰ в 2000–2001 гг. до 23,6 ‰ в 2017–2018 гг.,  $p < 0,001$ ). При этом доля патологии, связанной с наркотиками, в общей структуре впервые выявленных психических и поведенческих расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ (алкоголя, наркотиков, токсических веществ) несколько возросла (соответственно с 32,7 % до 38,4 %,  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о сохранении актуальности проблемы употребления наркотиков на фоне реального снижения в крае частоты регистрации лиц с впервые в жизни выявленной наркологической патологией.

За исследуемый период заболеваемость наркоманией в краю сократилась в 17,3 раза (с 67,4 ‰ до 3,9 ‰,  $p < 0,001$ ), в то время как заболеваемость без формирования синдрома зависимости снизилась лишь в 3,9 раза (с 70,9 ‰ до 18,4 ‰,  $p < 0,001$ ). Прослеживается на сходство тенденций данных показателей, с выраженными колебаниями значений в первое десятилетие XXI века с последующим снижением и относительной стабилизацией показателей (рисунок 3.1).

Безусловно, определенную роль в столь значительном снижении показателей заболеваемости, связанной с употреблением наркотических веществ, как с синдромом зависимости, так и без него, сыграла коррекция базы данных об учтенных больных, проводимая в последнее время наркологическими учреждениями края. Вместе с тем не вызывает сомнения и тот факт, что снижение заболеваемости наркоманией обусловлено резкой активизацией борьбы с распространением наркотиков как на государственном, так и на краевом уровне.

Снижение заболеваемости, вызванной употреблением наркотиков, происходило как в городской, так и в сельской местности и сопровождалось выраженными колебаниями уровня показателей (таблица 3.1).



**Рисунок 3.1** – Динамика показателей заболеваемости наркоманией (синдром зависимости) и психическими поведенческими расстройствами, связанными с употреблением наркотических веществ с вредными последствиями для здоровья (без формирования синдрома зависимости). На 100 тыс. населения. Краснодарский край. Оба пола. 2000–2018 гг.

**Таблица 3.1** – Показатели заболеваемости наркоманией (синдром зависимости) и психическими и поведенческими расстройствами, связанными с употреблением наркотических веществ с вредными последствиями для здоровья (без формирования синдрома зависимости), в городской и сельской местности. На 100 тыс. населения. Краснодарский край. Оба пола. 2000–2018 гг.

Годы	Наркомания (синдром зависимости)		Расстройства, связанные с употреблением наркотических веществ с вредными последствиями для здоровья (без формирования синдрома зависимости)	
	городская местность	сельская местность	городская местность	сельская местность
1	2	3	4	5
2000	84,4	48,3	69,8	72,3
2001	80,8	59,1	73,5	60,9
2002	39,3	29,5	74,7	65,8
2003	31,2	26,0	74,3	53,3
2004	38,9	21,6	82,7	46,5

Окончание таблицы 3.1

1	2	3	4	5
2005	49,2	29,6	100,3	62,1
2006	52,6	33,0	91,3	70,5
2007	48,4	24,1	76,9	73,5
2008	34,6	20,5	77,6	67,5
2009	18,8	11,4	60,8	47,8
2010	13,3	7,4	23,9	17,9
2011	12,4	7,3	27,3	24,4
2012	7,4	4,5	21,6	19,4
2013	5,5	2,9	21,5	18,6
2014	3,6	2,7	20,7	21,4
2015	4,9	2,4	24,6	20,6
2016	3,5	2,7	22,5	17,5
2017	5,8	2,3	19,5	17,0
2018	5,5	2,0	19,1	17,6

Наркомания по-прежнему остается заболеванием преимущественно городского населения края. Почти 70 % всех впервые выявленных потребителей наркотиков с синдромом зависимости, являются жителями городов края, а преобладание показателей для городских жителей над сельскими фиксировалось на протяжении всего рассматриваемого периода времени. При сравнении значений по укрупненным периодам выявлено, что уровень впервые выявленной наркомании сократился в городской местности в 14,5 раз (с 82,6 ‰ в 2000–2001 гг. до 5,7 ‰ в 2017–2018 гг.,  $p < 0,001$ ), а на селе – в 24,4 раз (соответственно с 53,7 ‰ до 2,2 ‰,  $p < 0,001$ ). В результате, если в начале исследуемого периода на каждые 10 заболевших сельских жителей приходилось 15 городских, то спустя почти 20 лет это соотношение составило 10 : 26.

Аналогичные, но менее выраженные изменения произошли и динамике заболеваемости психическими и поведенческими расстройствами, связанными с употреблением наркотических веществ с вредными последствиями для здоровья (без формирования синдрома зависимости): уровень показателя снизился в городах в 3,7 раза (19,3 ‰ в 2017–2018 гг.



против 71,7 ‰ в 2000–2001 гг.,  $p < 0,001$ ) и в 3,8 раза на селе (соответственно 17,3 ‰ против 66,6 ‰,  $p < 0,001$ ). В итоге фактически равное соотношение сельских и городских жителей, составившее 10 : 12, за рассматриваемый период существенно не изменилось, свидетельствуя об отсутствии выраженной территориальной дифференциации в частоте выявления данной патологии.

Анализ гендерных показателей наркотической заболеваемости выявил однонаправленный характер их динамики, хотя темп изменения частоты впервые регистрируемой наркотической патологии с синдромом зависимости и без него имел существенные различия среди мужчин и женщин. За исследуемый период уровень заболеваемости наркоманией мужчин сократился в 16,7 раза (с 127,1 ‰ до 7,6 ‰,  $p < 0,001$ ). У женщин же снижение данного показателя было более чем 19-кратным (15,3 ‰ против 2,2 ‰,  $p < 0,001$ ) (таблица 3.2).

Уровень впервые регистрируемой заболеваемости, связанной с употреблением наркотических веществ с вредными последствиями для здоровья (без формирования синдрома зависимости) также имел устойчивую тенденцию к снижению независимо от пола больных. Однако, если у мужчин данный показатель сократился в 3,7 раза (с 138,5 ‰ до 37,7 ‰,  $p < 0,001$ ), то для женщин это снижение было более значительным – в 7,1 (соответственно с 12,0 ‰ до 1,7 ‰,  $p < 0,001$ ). Разные гендерные темпы снижения показателей за весь рассматриваемый период привели к существенному изменению коэффициента соотношения между уровнями заболеваемости: если в начале 2000-х годов на 1 случай заболеваемости женщин приходилось 11,5 случаев у мужчин, то 19 лет спустя это соотношение составило уже 1 : 22,2.

Характеристика возрастных аспектов динамики рассматриваемой патологии проведена нами в разрезе возрастных группировок, используемых в официальных статистических формах. На основании проведенных расчетов можно отметить, что в течение 2000–2018 гг. произошло снижение уровня

заболеваемости наркоманией по всем возрастным группам. Однако темп этого снижения был различен в разных возрастах.

**Таблица 3.2** – Гендерные показатели заболеваемости наркоманией (синдром зависимости) и психическими и поведенческими расстройствами, связанными с употреблением наркотических веществ с вредными последствиями для здоровья (без формирования синдрома зависимости) (на 100 тыс. населения). Краснодарский край. 2000–2018 гг.

Годы	Наркомания (синдром зависимости)			Расстройства, связанные с употреблением наркотических веществ с вредными последствиями для здоровья (без формирования синдрома зависимости)		
	Муж.	Жен.	КС*	Муж.	Жен.	КС*
2000	127,1	15,3	8,3	138,5	12,0	11,5
2001	131,0	17,8	7,4	133,2	10,2	13,1
2002	65,6	7,8	8,4	140,4	9,4	14,9
2003	55,1	5,8	9,5	129,8	7,4	17,5
2004	58,1	6,9	8,4	133,1	7,0	19,0
2005	75,1	9,4	8,0	165,7	9,9	16,7
2006	80,9	10,8	7,5	164,8	9,4	17,5
2007	67,0	10,8	6,2	151,0	9,8	15,4
2008	51,7	7,3	7,1	146,4	9,2	15,9
2009	28,7	3,7	7,6	112,6	4,6	24,4
2010	20,0	2,3	8,7	42,6	2,3	18,5
2011	18,9	2,2	8,6	53,0	2,5	21,2
2012	11,2	1,6	7,0	42,2	1,9	22,2
2013	7,8	1,2	6,5	41,7	1,5	27,8
2014	6,3	0,5	12,6	43,5	1,5	29,0
2015	7,2	0,8	9,0	46,6	2,2	21,2
2016	5,5	1,1	5,0	40,8	2,4	17,0
2017	8,1	0,9	9,0	37,1	2,2	16,9
2018	7,6	0,8	9,5	37,7	1,7	22,2

Примечание: \*КС – коэффициент гендерного соотношения уровней заболеваемости (число случаев у мужчин на 1 случай у женщин).

Наиболее значительное сокращение показателя заболеваемости наблюдалось в группе 18–19 лет – в 22,3 раза (соответственно с 138,4 ‰)

до 6,2 ‰). В чуть меньшей степени снижение уровня наркотической заболеваемости коснулось возрастной категории 20–39 лет, где частота впервые выявленной наркомании сократилась в 18,5 раза (с 206,9 ‰ до 11,2 ‰,  $p < 0,001$ ) и наименее выражено (в 4,6 раза) уровень заболеваемости наркоманией падал среди населения в возрасте 40–59 лет (с 15,1 ‰ до 3,3 ‰,  $p < 0,001$ ). В других возрастных группах населения регистрировались лишь единичные случаи наркомании.

Данные тенденции имели место как в городской, так и в сельской местности края и наблюдались во всех возрастных группах населения, особенно среди лиц старше 18 лет. У женщин наиболее интенсивно сокращался уровень заболеваемости, связанной с употреблением наркотических веществ с вредными последствиями для здоровья, в то же время темп снижения частоты впервые выявленной наркомании не имел гендерных различий.

Несомненно, отчетные цифры впервые выявляемой заболеваемости наркоманией среди молодежи ниже ее реального распространения в этой среде, однако игнорировать достигнутые положительные результаты было бы ошибочным. Во многом их достижению способствовало принятие и реализация в России в целом и на территории Краснодарского края в частности в последние ряды нормативных актов и программ, в которых вопросы активизации борьбы с распространением наркотиков в среде детей и подростков, предупреждения злоупотребления молодежью психоактивными, в том числе наркотическими, веществами, признаны приоритетными.

Особый интерес представляет динамика частоты и структуры употребления отдельных видов наркотических веществ среди впервые выявляемой наркопатологии. За исследуемый период они претерпели значительные изменения.

Традиционно наиболее потребляемыми наркотиками являлась группа внутривенно вводимых веществ, прежде всего опиатов. Именно снижение потребления этой группы наркотических веществ более чем в 50 раз

определило снижение частоты заболеваемости наркоманией в Краснодарском крае в последнее время.

Наряду с прогрессирующим падением официально регистрируемой частоты потребления опиатов происходило и снижение как абсолютного, так и относительного числа потребителей наркотиков, производимых из конопли. Уровень каннабиноидной наркомании за последние 19 лет сократился в 9,8 раза (с 4,9 ‰ до 0,5 ‰,  $p < 0,001$ ), причем наиболее резко он снизился в первое десятилетие рассматриваемого периода. В то же время, удельный вес этих веществ в структуре впервые выявляемой наркопатологии не только не снизился, но и несколько вырос (таблица 3.3.).

**Таблица 3.3** – Динамика заболеваемости наркоманией в зависимости от группы наркотических веществ. На 100 тыс. населения. Краснодарский край. Оба пола. 2000–2018 гг.

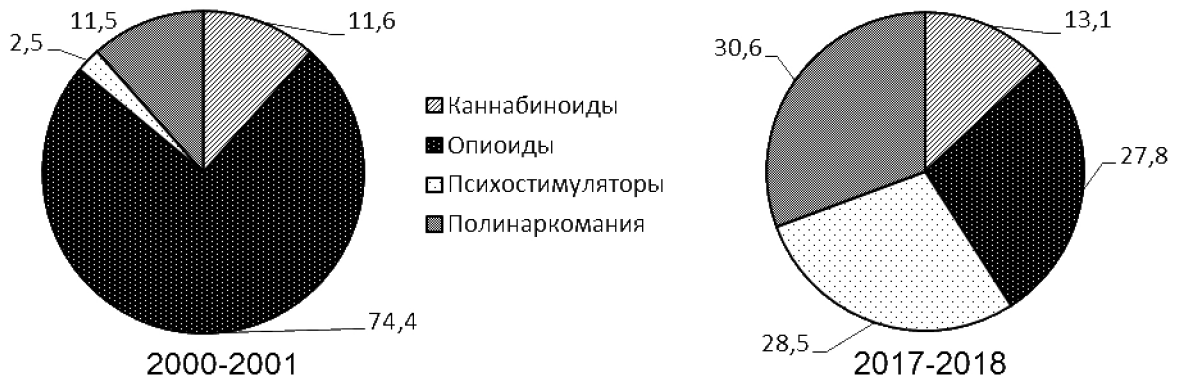
Годы	Группа наркотических веществ				
	Опиоиды	Каннабиноиды	Психостимуляторы	Полинаркомания	Итого
2000	55,8	4,9	1,9	4,8	67,4
2001	57,8	6,5	0,7	5,6	70,6
2002	22,5	7,8	0,7	3,7	34,7
2003	16,5	7,4	0,7	4,1	28,7
2004	20,5	5,1	0,8	4,3	30,7
2005	30,4	4,3	0,6	4,6	39,9
2006	33,8	4,1	0,3	5,1	43,3
2007	29,3	4,0	0,1	3,5	36,9
2008	21,1	4,1	0,1	2,6	27,9
2009	11,3	2,0	0,1	1,9	15,3
2010	7,0	1,3	0,6	1,6	10,5
2011	7,2	0,8	0,4	1,5	9,9
2012	4,5	0,5	0,3	0,8	6,0
2013	3,6	1,7	0,9	1,6	7,8
2014	1,2	0,7	0,5	0,9	3,2
2015	1,0	1,2	0,7	0,9	3,7
2016	0,8	0,6	0,9	0,9	3,1
2017	1,2	0,6	1,2	1,3	4,2
2018	1,1	0,5	1,2	1,2	3,9

На фоне снижения частоты потребления наркотических средств растительного происхождения особого внимания заслуживает динамика уровня заболеваемости, обусловленной приемом синтетических наркотиков группы психостимуляторов. Проблема злоупотребления этими веществами приобретает в последнее время чрезвычайную актуальность ввиду большого, и продолжающего нарастать, ассортимента психостимулирующих средств, а также трудностей своевременного противодействия их нелегальному производству, транспортировке и массовому распространению, особенно в молодежной среде.

Судя по полученным результатам, частота потребления психостимуляторов среди впервые выявляемой наркопатологии на протяжении первых 10 лет исследуемого периода имела устойчивую тенденцию к снижению, и с 2000 г. по 2009 г. сократилась в 19 раз (с 1,9 ‰ до 0,1 ‰,  $p < 0,001$ ). Однако с 2010 г. в крае начался стремительный, достоверно значимый, рост заболеваемости данной патологией, и уже в 2018 г. он достиг уровня 1,2 ‰. Это явление во многом обусловлено появлением и массовым потреблением в Краснодарском крае синтетических наркотических веществ из группы амфетаминов.

Резкий подъем уровня заболеваемости привел к более чем 11 кратному росту доли психостимуляторов в структуре впервые выявляемой наркотической патологии (с 2,5 % до 28,5 % на протяжении исследуемого периода,  $p < 0,001$ ) (рисунок 3.2). Следует отметить, что это единственная группа наркотических веществ, в отношении которой в последние годы выявлен как частотный, так и структурный рост показателей заболеваемости.

Все это привело к тому, что, если исключить полинаркоманию, наркотическая зависимость от психостимуляторов вышла на первое место в структуре впервые регистрируемой заболеваемости наркоманией в Краснодарском крае.



**Рисунок 3.2** – Структура заболеваемости наркоманией в зависимости от группы наркотических веществ (в % к итогу). Краснодарский край. Оба пола. 2000–2001 гг. и 2017–2018 гг.

При этом необходимо также констатировать сохранение на высоких значениях удельного веса опиатной наркотической зависимости (27,8 %) в структуре впервые выявляемых случаев наркомании в регионе.

Углубленный анализ повозрастных коэффициентов заболеваемости и распространенности наркологической патологии, связанной с употреблением психостимуляторов, в 2017–2018 гг. показал, что в целом для Краснодарского края наиболее высокие значения регистрируются в возрастной группе 20–39 лет. Причем в городской местности в этой группе показатели в 6–8 раз выше, чем в сельской (таблица 3.4). Лидирующее значение эта возрастная группа занимает и среди лиц с наркоманией вследствие употребления опиатов. Но, если по заболеваемости преобладание имеют психостимуляторы, то по распространенности – опиаты.

Таким образом, полученные результаты, демонстрируя в целом позитивную динамику заболеваемости, обусловленной приемом наркотических средств, в Краснодарском крае, тем не менее свидетельствуют о возникшей в последние годы крайне опасной тенденции нарастания среди молодежи и наиболее активной части населения частоты потребления синтетических наркотических препаратов из группы психостимуляторов. Это происходит на фоне сохранения высоких значений в структуре заболеваемости наркоманией патологии вследствие употребления опиатов.

**Таблица 3.4** – Повозрастные коэффициенты заболеваемости и распространенности синдрома зависимости от психостимуляторов. На 100 000 населения. Краснодарский край. Укрупненный интервал 2017–2018 гг.

Категории населения	Возрастные группы						
	0–14 лет	15–17 лет	18–19 лет	20–39 лет	40–59 лет	60 лет и старше	Итого
<b>Заболеваемость</b>							
Край в целом	0,0	0,0	1,0	3,4	0,6	0,0	1,2
Городские жители	0,0	0,0	2,0	5,5	0,9	0,0	1,9
Сельские жители	0,0	0,0	0,0	0,9	0,0	0,0	0,2
<b>Распространенность</b>							
Край в целом	0,0	0,0	11,4	19,3	7,8	0,0	7,9
Городские жители	0,0	0,0	5,9	30,5	14,2	0,0	13,1
Сельские жители	0,0	0,0	8,8	4,1	1,1	0,0	1,6

Вышеизложенное требует не только продолжения дальнейшего мониторинга наркологической ситуации, а также глубокого биохимического изучения проблемы злоупотребления новыми видами психостимуляторов. Это касается как вопросов метаболизма этих веществ, так и разработки методов лабораторной диагностики оценки тяжести состояния больных, способов патогенетической коррекции с использованием средств антиоксидантной направленности, как в лечении острой интоксикации наркотическими средствами, так и в периоде реабилитации.

## **ГЛАВА 4.**

### **ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ И ОПИОИДОВ**

Наличие биохимических нарушений, характеризующих состояние окислительного стресса и эндогенной интоксикации, у больных с наркотической зависимостью достаточно подробно описано в публикациях отечественных и зарубежных авторов, проанализированных в обзоре литературы. Тем не менее, невыясненным остается вопрос о наличии особенностей патобиохимических изменений у лиц, потребляющих разные группы наркотических веществ, имеющие некоторые различия в механизмах действия, детоксикации, влиянии на те, или иные медиаторные системы. Поэтому основной задачей этой главы было описание общих закономерностей и отличительных особенностей нарушений обмена веществ у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов.

#### **4.1. Показатели состояния обмена веществ и маркеры повреждения печени у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов**

Для оценки повреждения печени у больных с синдромом зависимости от наркотических веществ определяли такие классические лабораторные показатели как активность аминотрансфераз и гамма-глутамилтранспептидазы. У больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов было увеличено значение активности всех трех изученных ферментов в плазме крови (таблица 4.1). На этапе поступления больных в стационар активность АЛТ была увеличена у больных 2-й группы на 62 %, активность АСТ – на 47 %, активность ГГТ – на 51 %. Для больных 3-й группы были характерны несколько меньшие значения рассматриваемых показателей.



**Таблица 4.1** – Изменение активности ферментов-маркеров повреждения печени у больных с наркотической зависимостью (Ме (Q1–Q3))

Исследуемые группы	Этапы наблюдения	Исследуемые показатели		
		АЛТ, ед/л	АСТ, ед/л	ГГТ, ед/л
1 (контрольная группа)		28,0 (25,3/32,1)	30,1 (27,5/34,0)	34,2 (30,2/38,8)
2 (синдром зависимости от психостимуляторов)	1 (1-й день)	45,4* (43,0/48,5)	44,3* (41,4/47,8)	51,8* (45,4/55,8)
	2 (4–5 дни)	41,9* (39,5/45,7)	44,8* (40,8/47,0)	48,7* (45,2/53,2)
	3 (9–10 дни)	47,8* (43,0/50,2)	49,3* (45,3/52,1)	38,7# (34,5/43,5)
	4 (15–19 дни)	50,0* (46,3/52,9)	42,5* (40,4/45,4)	41,8 (35,0/44,1)
3 (синдром зависимости от опиоидов)	1 (1-й день)	37,4*^ (35,4/41,6)	50,6* (46,8/53,3)	38,0^ (35,4/40,2)
	2 (4–5 дни)	41,3* (36,0/44,5)	57,9*^ (50,2/59,7)	35,7^ (33,1/38,1)
	3 (9–10 дни)	44,6* (40,2/47,2)	44,2*# (40,6/47,8)	31,0^ (29,3/37,4)
	4 (15–19 дни)	48,0* (44,7/51,3)	37,6# (33,5/40,0)	43,2 (36,5/46,0)

Примечание: \* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя контрольной группы; ^ – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями 2-й и 3-й групп на соответствующих этапах наблюдения; # – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя соответствующей группы на предыдущем этапе наблюдения. Обозначения показателей: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза. Обозначения групп: 1 – относительно здоровые испытуемые лица; 2 – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов; 3 – больные с синдромом зависимости от опиоидов.

Так в плазме крови больных с синдромом зависимости от опиоидов активность АЛТ и АСТ была увеличена на 34 % и 68 % соответственно, а активность ГГТ статистически значимо на 1-м этапе наблюдения не отличалась от контрольных значений. В ходе проведения терапии активность АЛТ в плазме крови обеих групп испытуемых лиц оставалась высокой, на уровне 45–50 ед./л без положительной динамики к снижению. Аналогично активность АСТ плазмы крови у больных 2-й группы не снижалась относительно исходных значений на всем протяжении исследования. В тоже

время для больных 3-й группы были характерны изменения, направленные на снижение активности АСТ и ГГТ в ходе проведения лечения. Активность АСТ плазмы крови больных с синдромом зависимости от опиоидов, увеличенная на 1–2 этапах на 68–92 %, на 3–4-ом этапах постепенно снижалась, достигая к окончанию наблюдений контрольных цифр. На 3-м этапе лечения больных 3-й группы снижение, относительно 2-го этапа, составило 24 %, на 4-м этапе – на 15 %. Активность ГГТ плазмы крови больных 2-й группы снижалась на 21 % до уровня контрольных значений к 3-му этапу исследования. Активность данного фермента в плазме крови у больных 3-й группы статистически значимо была ниже уровня аналогичных показателей больных 2-й группы на 1–3 этапах.

В ходе проведения исследования у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов проводили динамический мониторинг широкого спектра показателей углеводного, липидного и белкового обмена, маркеров воспаления. При этом не было выявлено каких-либо существенных отличий от контрольных значений уровня глюкозы сыворотки крови, общего холестерина или триглицеридов, общего белка или концентрации человеческого сывороточного альбумина. Не было определено также статистически значимых отличий уровня показателей воспаления, таких как С-реактивный белок, СОЭ, количество лейкоцитов, не было определено также значительных отличий показателей общего анализа крови и мочи у больных с синдромом зависимости от наркотических веществ. Не было выявлено отличий вышеуказанных показателей не только на исходном этапе исследования, но и в динамике наблюдений в процессе терапии.

В материалах диссертации подробнее представили только динамику изменений уровня билирубина и человеческого сывороточного альбумина, так как изменение данных параметров тесно связано с функциональным состоянием детоксицирующей и белоксинтезирующей функций печени. В приведенной таблице 4.2 видно, что не было установлено статистически значимых изменений уровня человеческого сывороточного альбумина ни на одном из этапов исследования.

**Таблица 4.2** – Изменение маркеров повреждения печени у больных с наркотической зависимостью (Ме (Q1–Q3))

Исследуемые группы	Этапы наблюдения	Исследуемые показатели		
		Общий билирубин, мкмоль/л	Билирубин прямой, мкмоль/л	ЧСА, г/л
1 (контрольная группа)		7,8 (6,2/10,4)	2,7 (2,2/3,0)	43,5 (41,5/45,7)
2 (синдром зависимости от психостимуляторов)	1 (1-й день)	10,7 (8,7/11,6)	4,2* (3,4/4,7)	44,4 (42,0/46,0)
	2 (4–5 дни)	6,6# (5,5/8,0)	2,7# (2,3/3,5)	41,0 (39,8/43,3)
	3 (9–10 дни)	7,3 (5,6/8,8)	2,2 (1,9/2,8)	41,4 (39,7/43,0)
	4 (15–19 дни)	5,5 (4,9/8,0)	2,4 (2,0/3,1)	40,5 (39,0/42,8)
3 (синдром зависимости от опиоидов)	1 (1-й день)	9,9 (8,3/11,0)	3,8* (3,4/4,2)	44,2 (42,7/46,0)
	2 (4–5 дни)	7,1# (5,9/9,0)	2,8# (2,4/3,5)	40,2 (38,9/42,4)
	3 (9–10 дни)	7,2 (6,0/8,4)	2,4 (2,0/3,1)	42,4 (39,7/44,5)
	4 (15–19 дни)	5,4 (4,8/6,3)	3,3 (2,7/3,6)	43,2 (41,5/45,1)

Примечание: \* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя контрольной группы; ^ – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями 2-й и 3-й групп на соответствующих этапах наблюдения; # – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя соответствующей группы на предыдущем этапе наблюдения. Обозначения показателей: ЧСА – человеческий сывороточный альбумин. Обозначения групп: 1 – относительно здоровые испытуемые лица; 2 – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов; 3 – больные с синдромом зависимости от опиоидов.

Небольшие изменения были выявлены для концентрации билирубина. Уровень общего билирубина статистически значимо не отличался от контрольных значений ни на одном из этапов исследования, хотя сразу после начала терапии – на 2-м этапе наблюдений отмечалось снижение уровня рассматриваемого показателя на 28–37 % относительно исходных значений. Концентрация прямого билирубина в плазме крови больных 2–3-й групп на этапе поступления в стационар была увеличена на 41–56 %, однако уже на

втором этапе снижалась до уровня значения соответствующего показателя группы практически здоровых испытуемых лиц.

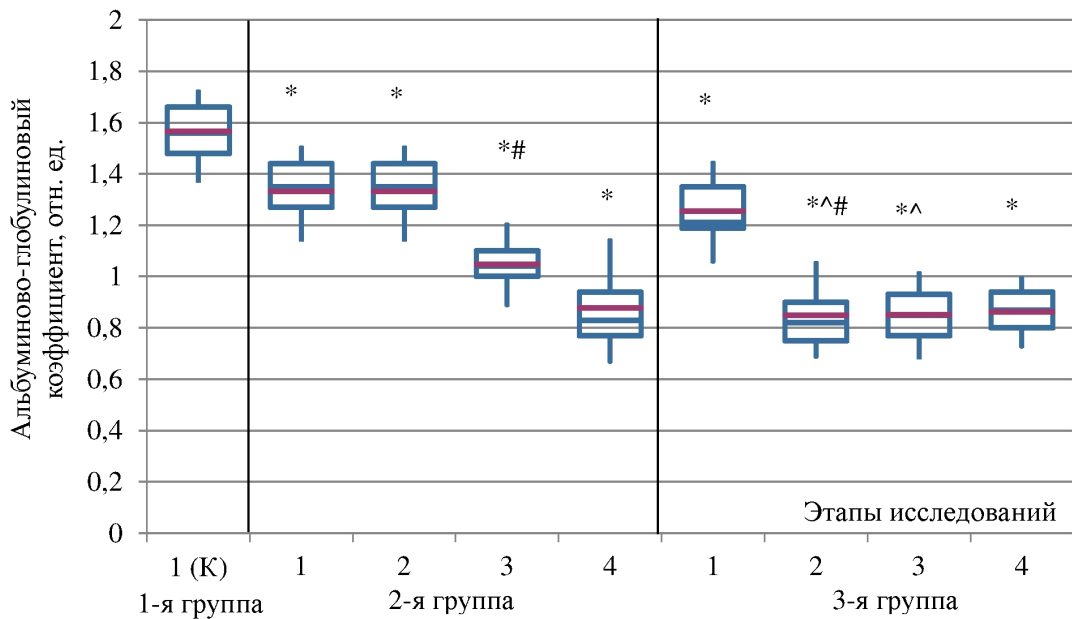
Наиболее интересны были нарушения состава белковых фракций в плазмы крови больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов. Наиболее значительны были изменения альбумина,  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулинов (таблица 4.3).

**Таблица 4.3** – Изменение состава белковых фракций плазмы крови больных с наркотической зависимостью (Me (Q1–Q3))

Исследуемые группы	Этапы наблюдения	Исследуемые показатели					
		A, %	$\alpha$ -1, %	$\alpha$ -2, %	$\beta$ -1, %	$\beta$ -2, %	$\gamma$ , %
1 (контрольная группа)		61,0 (59,8/62,0)	3,9 (3,5/4,4)	9,5 (9,0/10,1)	5,0 (4,6/5,3)	4,5 (4,2/4,9)	15,0 (13,6/16,5)
2 (синдром зависимости от психостимуляторов)	1 (1-й день)	57,5* (56,4/59,0)	4,4 (4,0/4,7)	9,5 (9,0/10,0)	6,5* (6,0/6,9)	4,6 (4,2/5,0)	17,4 (16,3/18,1)
	2 (4–5 дни)	57,4* (56,3/58,8)	4,6 (4,1/4,9)	11,1 (10,3/11,4)	6,4* (6,0/6,9)	5,3 (4,6/5,5)	18,1 (17,0/18,8)
	3 (9–10 дни)	51,1*# (50,2/53,7)	5,1 (4,5/5,4)	9,7 (9,3/10,2)	5,7* (5,4/6,1)	4,8 (4,3/5,0)	23,9*# (21,8/25,0)
	4 (15–19 дни)	45,5*# (43,5/49,6)	5,0 (4,6/5,3)	10,0 (9,6/10,4)	5,8* (5,4/6,2)	4,4 (4,1/4,8)	23,3* (21,7/24,7)
3 (синдром зависимости от опиоидов)	1 (1-й день)	54,8* (53,3/56,7)	4,5 (4,2/4,8)	9,4 (9,0/9,8)	6,1* (5,7/6,3)	4,9 (4,4/5,2)	18,8* (17,6/19,5)
	2 (4–5 дни)	45,1*^# (43,2/49,4)	5,1 (4,6/5,3)	8,1^ (7,8/8,8)	5,6 (5,4/6,1)	5,7*# (5,2/6,0)	17,9 (16,8/19,0)
	3 (9–10 дни)	46,0*^ (43,3/49,8)	5,4* (4,8/5,6)	10,5# (9,9/10,8)	5,9* (5,6/6,3)	6,9*^# (6,2/7,3)	19,5*^ (17,3/20,8)
	4 (15–19 дни)	46,5* (43,3/50,0)	5,3* (4,8/5,5)	10,3 (9,8/10,8)	5,8 (5,5/6,2)	6,4*^ (6,0/6,7)	20,5*^ (18,0/21,4)

Примечание: \* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя контрольной группы; ^ – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями 2-й и 3-й групп на соответствующих этапах наблюдения; # – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя соответствующей группы на предыдущем этапе наблюдения. Обозначения показателей: A – альбумины;  $\alpha$ -1,  $\alpha$ -2,  $\beta$ -1,  $\beta$ -2,  $\gamma$  – фракции глобулинов. Обозначения групп: 1 – относительно здоровые испытуемые лица; 2 – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов; 3 – больные с синдромом зависимости от опиоидов.

Так в плазме крови больных 2-й группы на 1-2-м этапах наблюдений доля альбуминов среди всех белковых фракций была снижена на 6 %, а на 3-м и 4-м этапах уровень альбуминов прогрессирующе снижался, достигая значений на 16 % и 25 % соответственно ниже значения контрольного показателя. Также у больных 2-й группы на всех этапах исследования регистрировались увеличенные на 14–30 % значения доли  $\beta$ -1 глобулинов. Доля содержания  $\gamma$ -глобулинов увеличивалась на 59 % к 3-му этапу и сохранялась такой же высокой на 4-м. Таким образом, у больных 2-й группы изменялось соотношение альбуминово-глобулинового коэффициента в сторону преобладания глобулиновых фракций. Медианное значение данного коэффициента у испытуемых контрольной группы составляло 1,6 ед., у больных 2-й группы на 1-м этапе – 1,4 ед., а на 4-м этапе лечения – 0,84 ед. (рисунок 4.1).



**Рисунок 4.1** – Изменения альбуминово-глобулинового коэффициента у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов (Ме (Q1–Q3)):

- \* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя контрольной группы;
- ^ – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями 2-й и 3-й групп на соответствующих этапах наблюдения; # – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя соответствующей группы на предыдущем этапе наблюдения. Обозначения групп: 1 – относительно здоровые испытуемые лица; 2 – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов; 3 – больные с синдромом зависимости от опиоидов

Для больных 3-й группы были характерны похожие изменения, но с рядом особенностей (таблица 4.3). Доля содержания альбумина среди всех белков плазмы крови также снижалась, однако резкое ее уменьшение на 24–26 % наблюдалось уже со 2-го этапа, а на этапе поступления больных в стационар доля альбуминовой фракции была ниже контрольных цифр на 10 %. Только на 1-м и 3-м этапах была определена увеличенная на 18–22 % доля содержания  $\beta$ -1 глобулинов. Уже с этапа поступления в стационар у больных 3-й группы определялась увеличенная на 25 % доля фракции  $\gamma$ -глобулинов. Однако, на 3–4-м этапах превышение доли  $\gamma$ -глобулинов над контрольными цифрами составляло 30–37 %, что было статистически значимо ниже соответствующих показателей 2-й группы больных. Важной особенностью больных 3-й группы было существенное увеличение доли фракции  $\beta$ -2 глобулинов на 2-м этапе на 26 %, а на 3-м этапе – на 53 %, что статистически значимо отличалось не только от контрольных значений, но и от значений соответствующих показателей группы больных с синдромом зависимости от психостимуляторов. Можно также отметить, что особенностью состава белковых фракций плазмы крови больных 3-й группы было превышение уровня контрольного показателя доли фракции  $\alpha$ -1 глобулинов на 36–38 % на 3–4-м этапах наблюдений. Таким образом, альбуминово-глобулиновый коэффициент белков плазмы крови больных 3-й группы также смещался в сторону преобладания глобулиновой фракции и составил на 4-м этапе 0,87 ед. (рисунок 4.1), но смещение происходило за счет несколько иного характера изменений состава глобулинов в отличие от 2-й группы.

#### **4.2. Состояние системы антиоксидантной защиты крови у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов**

Исследование состояния баланса прооксидантно-антиоксидантной системы включало оценку ряда показателей антиоксидантной системы, таких как интегральный показатель общей антиоксидантной активности,

концентрация глутатиона, активность ферментов метаболизма глутатиона, активность каталазы и супероксиддисмутазы, уровень тиоловых групп плазмы крови.

Оценка общей антиоксидантной активности плазмы крови железом-восстанавливающим методом показала сниженные ее значения у больных с синдромом зависимости от опиоидов и психостимуляторов (таблица 4.4).

**Таблица 4.4** – Общая антиоксидантная активность плазмы крови больных с наркотической зависимостью (Ме (Q1–Q3))

Исследуемые группы	Этапы наблюдения	Исследуемый показатель
		Общая АОА, мМ аскорбиновой кислоты
1 (контрольная группа)		1,20 (1,08/1,32)
2 (синдром зависимости от психостимуляторов)	1 (1-й день)	0,85 (0,80/0,94)*
	2 (4–5 дни)	0,80 (0,76/0,90)*
	3 (9–10 дни)	0,85 (0,79/0,94)*
	4 (15–19 дни)	0,92 (0,82/0,96)*
3 (синдром зависимости от опиоидов)	1 (1-й день)	0,86 (0,80/0,94)*
	2 (4–5 дни)	0,80 (0,77/0,88)*
	3 (9–10 дни)	0,86 (0,80/0,94)*
	4 (15–19 дни)	0,91 (0,85/0,98)*

Примечание: \* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя контрольной группы; ^ – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями 2-й и 3-й групп на соответствующих этапах наблюдения; # – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя соответствующей группы на предыдущем этапе наблюдения. Обозначения показателей: АОА – антиоксидантная активность. Обозначения групп: 1 – относительно здоровые испытуемые лица; 2 – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов; 3 – больные с синдромом зависимости от опиоидов.

Уровень данного показателя был ниже контрольных значений на 29 % у больных 2-й и 3-й групп на этапе поступления в стационар. В процессе проведения стандартной терапии синдрома наркотической зависимости была отмечена слабая тенденция к увеличению антиоксидантного потенциала плазмы крови. На 2–3-м этапах наблюдения уровень данного показателя оставался в пределах исходных значений, но к 4-му этапу незначительно увеличивался – на 6–8 %. Таким образом, общая антиоксидантная активность, как интегральная характеристика состояния окислительного

гомеостаза, на протяжении всего наблюдения и лечения оставалась низкой. Для более подробного описания изменений было изучено состояние отдельных компонентов системы антиоксидантной защиты.

Изменение показателей состояния системы глутатиона были более динамичными. При этом также не было зафиксировано существенных отличий между исходными значениями показателей 2-й и 3-й групп, что может указывать на универсальность патобиохимических нарушений у больных с синдромом зависимости от наркотических веществ (таблица 4.5).

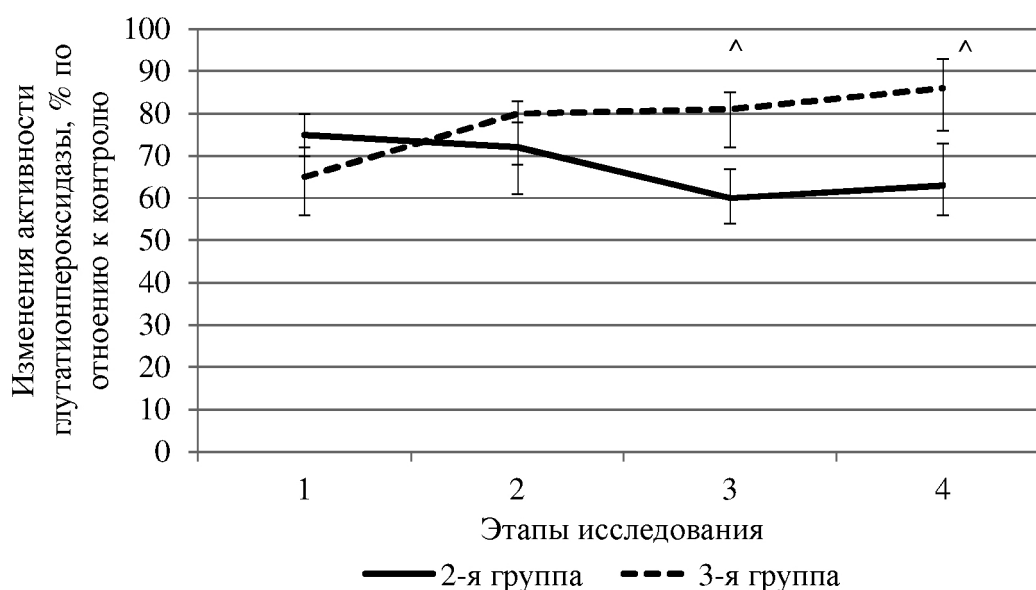
**Таблица 4.5** – Состояние некоторых показателей системы глутатиона эритроцитов больных с наркотической зависимостью (Ме (Q1–Q3))

Исследуемые группы	Этапы наблюдения	Исследуемые показатели		
		Активность ГПО, ммоль/(л×мин)	Активность ГР, ммоль/(л×мин)	GSH, мкмоль/мл
1 (контрольная группа)		413,4 (360,8/546,0)	1036 (968/1080)	2,42 (2,36/2,52)
2 (синдром зависимости от психостимуляторов)	1 (1-й день)	310,9* (290,5/330,5)	1061 (980/1110)	1,93* (1,84/2,00)
	2 (4–5 дни)	291,7* (250,4/324,1)	950*# (921/984)	2,06* (1,98/2,15)
	3 (9–10 дни)	248,2*# (223,0/275,3)	906*# (860/935)	1,69*# (1,65/1,80)
	4 (15–19 дни)	262,7* (230,2/301,5)	615*# (588/655)	1,62* (1,56/1,74)
3 (синдром зависимости от опиоидов)	1 (1-й день)	267,5* (232,0/302,0)	1131 (1023/1150)	1,97* (1,88/2,10)
	2 (4–5 дни)	328,9*# (280,4/341,1)	1100^ (1030/1125)	1,94* (1,85/2,00)
	3 (9–10 дни)	333,7*^ (298,2/350,5)	957*^# (929/1015)	2,08*^ (2,00/2,16)
	4 (15–19 дни)	357,8*^ (320,4/386,7)	1395*^# (1180/1460)	1,91*^ (1,86/2,03)

Примечание: \* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя контрольной группы; ^ – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями 2-й и 3-й групп на соответствующих этапах наблюдения; # – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя соответствующей группы на предыдущем этапе наблюдения. Обозначения показателей: ГПО – глутатионпероксидаза; ГР – глутатионредуктаза; GSH – концентрация восстановленной формы глутатиона. Обозначения групп: 1 – относительно здоровые испытуемые лица; 2 – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов; 3 – больные с синдромом зависимости от опиоидов.



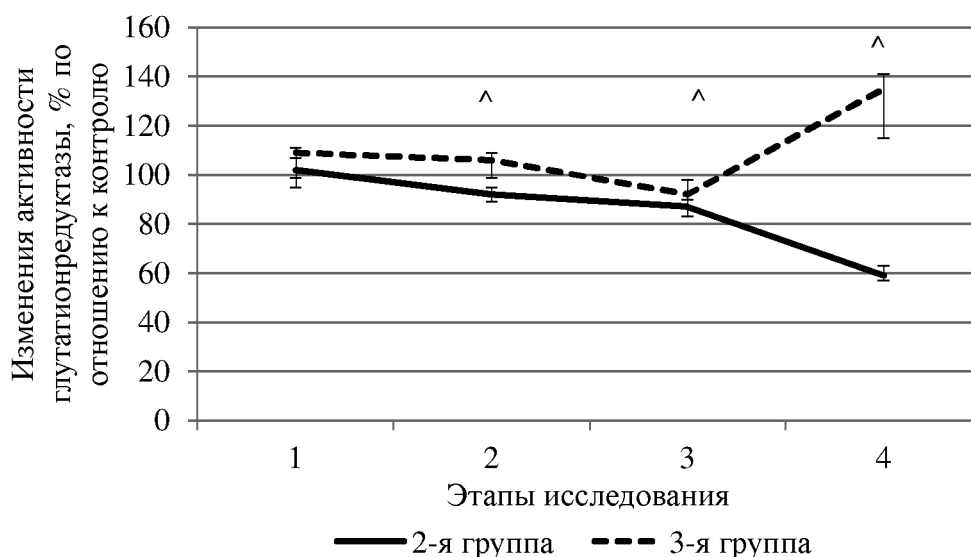
Содержание восстановленной формы глутатиона было снижено на 19–20 % относительно контрольных значений. Уровень активности глутатионпероксидазы был значительно снижен – на 25 % у больных 2-й группы и на 35 % у больных с синдромом зависимости от опиоидов (рисунок 4.2).



**Рисунок 4.2** – Изменения активности глутатионпероксидазы у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов (Me (Q1–Q3)):

^ – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями 2-й и 3-й групп на соответствующих этапах наблюдения. Обозначения групп: 1 – относительно здоровые испытуемые лица; 2 – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов; 3 – больные с синдромом зависимости от опиоидов

Активность глутатионредуктазы эритроцитов больных 2-й или 3-й групп на исходном этапе наблюдения не отличалась от значений соответствующего показателя контрольной группы (рисунок 4.3). Таким образом, дисбаланс гомеостаза глутатиона характеризовался на исходном этапе наблюдения сниженными значениями концентрации восстановленной формы глутатиона и активности одного из основных ферментов антиоксидантной защиты – глутатионпероксидазы, при нормальном уровне активности глутатионредуктазы, должной обеспечивать регенерацию глутатиона для повторного его использования.



**Рисунок 4.3** – Изменения активности глутатионредуктазы у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов (Me (Q1–Q3)):

^ – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями 2-й и 3-й групп на соответствующих этапах наблюдения. Обозначения групп: 1 – относительно здоровые испытуемые лица; 2 – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов; 3 – больные с синдромом зависимости от опиоидов

В ходе проведения лечения активность глутатионпероксидазы эритроцитарной взвеси больных с синдромом зависимости от психостимуляторов оставалась сниженной, более того имела тенденцию к дальнейшему уменьшению. Так на 3–4-м этапах наблюдения активность данного фермента была снижена уже на 37–40 % по сравнению с показателем контрольной группы (рисунок 4.2). Для больных 3-й группы была характерна обратная тенденция, активность глутатионпероксидазы к 4-му этапу возросла на 34 % относительно данных, полученных на этапе поступления больных в стационар, однако все еще оставалась ниже контрольных значений на 14 %. Активность глутатионредуктазы у больных 2-й группы, исходно не отличающаяся от значений показателя практически здоровых испытуемых лиц, имела тенденцию к постепенному снижению в процессе терапии. На втором этапе наблюдения активность рассматриваемого фермента была снижена относительно исходных значений на 10 %, на третьем этапе – на 15 %, а на 4-м этапе – на 42 %. В тоже время активность глутатионредуктазы

эритроцитарной взвеси больных с синдромом зависимости от опиоидов оставалась в пределах контрольных значений на протяжении всего исследования. Концентрация глутатиона в эритроцитах больных 3-й группы оставалась сниженной в пределах исходных значений на протяжении всех 4-х этапах наблюдения. Во 2-й группе концентрация глутатиона изменялась аналогично активности ферментов его метаболизма. На 3–4-м этапах исследования содержание его восстановленной формы снижалось еще более значительно – до значений на 33 % ниже контроля.

Показатели тиолового гомеостаза плазмы крови также указывают на дисбаланс системы антиоксидантной защиты. Суммарное содержание тиоловых групп в плазме крови больных 2–3-й групп было снижено на 18–23 % (таблица 4.6). При этом восстановление данного показателя, увеличение его в ходе лечения, происходило незначительными темпами. К концу наблюдения за больными с синдромом наркотической зависимости содержание SH-групп возрастало только на 6–8 %, относительно исходных значений соответствующих показателей. Уровень легкодоступных и труднодоступных тиоловых групп, часто более объективно отражающих состояние тиолового звена антиоксидантной системы плазмы крови, также статистически значимо изменялся у больных 2–3-й групп. Содержание легкодоступных сульфгидрильных групп увеличивалось, а труднодоступных – наоборот снижалось. Увеличение содержания легкодоступных SH-групп достигало 59 %, относительно контрольных цифр, на 1–2 этапах наблюдения в группах больных с синдромом зависимости от опиоидов или психостимуляторов. Далее в плазме крови больных 2-й группы, получавших стандартную терапию, уровень данной фракции тиоловых групп снижался на 17 %, по-прежнему превышая значение показателя контрольной группы, но уже только на 32 %. В тоже время аналогичный показатель у больных 3-й группы на 4-м этапе достигал своего максимального значения – 0,39 е.о.п./г белка, что в 1,8 раза выше показателя группы практически здоровых испытуемых лиц.

**Таблица 4.6** – Содержание тиоловых групп плазмы крови больных с наркотической зависимостью (Ме (Q1–Q3))

Исследуемые группы	Этапы наблюдения	Исследуемые показатели		
		SHсумма, е.о.п./г белка	SHл, е.о.п./г белка	SHт, е.о.п./г белка
1 (контрольная группа)		0,62 (0,60/0,64)	0,22 (0,21/0,22)	0,40 (0,37/0,42)
2 (синдром зависимости от психостимуляторов)	1 (1-й день)	0,48* (0,47/0,49)	0,35* (0,32/0,36)	0,13* (0,12/0,15)
	2 (4–5 дни)	0,47* (0,46/0,49)	0,30*# (0,28/0,31)	0,17*# (0,15/0,19)
	3 (9–10 дни)	0,48* (0,47/0,50)	0,30* (0,28/0,32)	0,15* (0,14/0,16)
	4 (15–19 дни)	0,52*# (0,50/0,54)	0,29* (0,28/0,31)	0,17* (0,15/0,18)
3 (синдром зависимости от опиоидов)	1 (1-й день)	0,51* (0,49/0,53)	0,34* (0,32/0,35)	0,15* (0,13/0,17)
	2 (4–5 дни)	0,49* (0,48/0,51)	0,35*^ (0,33/0,36)	0,13* (0,12/0,15)
	3 (9–10 дни)	0,53*^# (0,51/0,54)	0,28*# (0,26/0,29)	0,22*^# (0,21/0,24)
	4 (15–19 дни)	0,54* (0,53/0,56)	0,39*^# (0,35/0,40)	0,14*# (0,13/0,16)

Примечание: \* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя контрольной группы; ^ – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями 2-й и 3-й групп на соответствующих этапах наблюдения; # – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя соответствующей группы на предыдущем этапе наблюдения. Обозначения показателей: SHсумма – суммарное (общее) содержание тиоловых групп; SHл – содержание легкодоступных (быстрореагирующих) тиоловых групп; SHт – содержание труднодоступных (медленнореагирующих) тиоловых групп. Обозначения групп: 1 – относительно здоровые испытуемые лица; 2 – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов; 3 – больные с синдромом зависимости от опиоидов.

Уровень труднодоступных (медленнореагирующих) сульфгидрильных групп плазмы крови был снижен у больных 2–3-й групп по сравнению со значениями показателя контрольной группы в несколько раз. На исходном этапе снижение рассматриваемого показателя составляло 2,7–3,1 раза. В последующем была зафиксирована нестабильная тенденция к увеличению

данного показателя. У больных 2-й группы рост показателя составил 31 %, у больных 3-й группы увеличение к 3-му этапу на 47 %, сменялось снижением показателя к последнему этапу наблюдения до уровня исходных значений. Более наглядно проследить за изменениями фракций тиоловых групп плазмы крови можно рассчитав соотношение легко-/труднодоступных сульфгидрильных групп, которое показано в следующей таблице (таблица 4.7).

**Таблица 4.7** – Интегральные показатели состояния тиолового гомеостаза плазмы крови больных с наркотической зависимостью (Ме (Q1–Q3))

Исследуемые группы	Этапы наблюдения	Исследуемые показатели		
		К (SHл/SHт), отн. ед.	О %, отн. ед.	ИК, усл. ед.
1 (контрольная группа)		0,55 (0,51/0,58)	16,5 (13,2/18,7)	1,06 (0,68/1,77)
2 (синдром зависимости от психостимуляторов)	1 (1-й день)	2,70* (2,45/2,89)	17,2 (15,4/19,0)	13,30* (11,2/15,5)
	2 (4–5 дни)	1,76*# (1,48/1,90)	17,0 (15,4/19,0)	10,31* (8,4/13,2)
	3 (9–10 дни)	2,00* (1,65/2,20)	18,0 (15,8/19,4)	7,10* (5,0/10,4)
	4 (15–19 дни)	1,71* (1,50/1,94)	26,4*# (23,0/28,3)	13,40*# (10,5/17,9)
3 (синдром зависимости от опиоидов)	1 (1-й день)	2,25* (1,95/2,46)	26,8*^ (23,2/29,3)	16,7* (13,2/19,0)
	2 (4–5 дни)	2,70*^ (2,34/2,90)	25,0*^ (22,3/27,0)	14,6*^ (12,4/17,4)
	3 (9–10 дни)	1,28*^# (1,14/1,46)	29,3*^ (25,2/30,5)	11,2*^ (9,8/14,2)
	4 (15–19 дни)	2,80*^# (2,52/3,02)	29,2* (25,5/30,4)	18,0*# (13,6/20,5)

Примечание: \* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя контрольной группы; ^ – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями 2-й и 3-й групп на соответствующих этапах наблюдения; # – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя соответствующей группы на предыдущем этапе наблюдения. Обозначения показателей: К (SHл/SHт) – показатель соотношения легко- и труднодоступных тиоловых групп; О % – доля окисляемых тиоловых групп; ИК – интегральный коэффициент. Обозначения групп: 1 – относительно здоровые испытуемые лица; 2 – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов; 3 – больные с синдромом зависимости от опиоидов.

Соотношения уровней легко-/труднодоступных сульфгидрильных групп в плазме крови больных изменялись схожим образом. Учитывая увеличение содержания легкодоступных тиоловых групп, на фоне резкого снижения труднодоступных SH-групп, данный коэффициент был увеличен в 3–5 раз (таблица 4.7). На исходном этапе значение данного показателя составляло 2,2–2,7 единицы, при значении аналогичного показателя контрольной группы – 0,55 единиц. В процессе терапии у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов рассматриваемый коэффициент снижался до уровня 1,71 единицы на 4-м этапе наблюдения. Снижение показателя соотношения легко-/труднодоступных тиоловых групп у больных с синдромом зависимости от опиоидов на 3-м этапе до уровня 1,28 единиц сменялось резким увеличением данного соотношения до исходных значений – 2,8 относительные единицы. Показатель окисляемости тиоловых групп плазмы крови изменялся от исходно нормальных значений у больных 2-й группы, не отличающихся от значений контрольной группы, до увеличенного на 60 % на 4-м этапе наблюдения. Для больных с синдромом зависимости от опиоидов была характерна высокая чувствительность SH-групп к действию низких концентраций пероксида водорода. Уровень окисляемости тиоловых групп у больных 3-й группы превышал контрольные значения на 62 % на этапе поступления больных в стационар и на 77 % на последнем этапе наблюдений. Интегральный коэффициент, учитывающий изменение соотношения легко-/труднодоступных тиоловых групп и их чувствительность к действию окислителя значительно превышал контрольные значения у больных с синдромом зависимости от наркотических веществ. Уровень данного коэффициента у больных 2–3-й групп был выше контрольных цифр в 10–15 раз с максимальными значениями у больных 2-й группы на 1-м и 4-м этапах, у больных 3-й группы – на 4-м этапе.

Активность ферментов антирадикальной защиты – каталазы и супероксиддисмутазы у больных с синдромом зависимости от наркотических веществ изменялась разнонаправлено (таблица 4.8).

**Таблица 4.8** – Активность ферментов антиоксидантной защиты эритроцитарной взвеси больных с наркотической зависимостью (Ме (Q1–Q3))

Исследуемые группы	Этапы наблюдения	Исследуемые показатели	
		Активность СОД, усл. ед.	Активность КАТ, ммоль/(л×мин)
1 (контрольная группа)		28,30 (25,55/31,03)	27,2 (26,0/30,0)
2 (синдром зависимости от психостимуляторов)	1 (1-й день)	18,5 (16,6/19,8)*	36,6 (34,5/39,5)*
	2 (4–5 дни)	19,6 (18,3/21,0)*	39,6 (37,0/41,3)*
	3 (9–10 дни)	20,7 (19,3/21,8)*	34,4 (33,5/36,6)*#
	4 (15–19 дни)	15,6 (14,8/17,5)*#	35,2 (34,0/37,0)*
3 (синдром зависимости от опиоидов)	1 (1-й день)	16,5 (15,0/18,2)*	39,9 (37,3/41,3)*
	2 (4–5 дни)	21,4 (19,5/22,0)*#	38,8 (37,4/40,7)*
	3 (9–10 дни)	15,1 (14,1/17,0)*^#	37,2 (36,2/39,7)*
	4 (15–19 дни)	14,4 (13,9/15,8)*	41,0 (38,5/42,1)*^

Примечание: \* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя контрольной группы; ^ – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями 2-й и 3-й групп на соответствующих этапах наблюдения; # – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя соответствующей группы на предыдущем этапе наблюдения. Обозначения показателей: СОД – супероксиддисмутаза; КАТ – каталаза. Обозначения групп: 1 – относительно здоровые испытуемые лица; 2 – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов; 3 – больные с синдромом зависимости от опиоидов.

Для активности супероксиддисмутаза была характерна тенденция к снижению, тогда как активность каталазы в большинстве случаев превышала контрольные значения. На этапе до начала проведения лечения активность супероксиддисмутаза в эритроцитарной взвеси больных 2–3-й групп была снижена на 35–42 %. Существенных изменений активности данного фермента у больных в процессе терапии не было выявлено. Активность каталазы была исходно увеличена на 32–47 % у больных с синдромом наркотической зависимости на этапе поступления в стационар. В дальнейшем в процессе лечения также не было выявлено очевидной динамики изменений рассматриваемого показателя. Таким образом, выявленный дисбаланс ферментного звена антиоксидантной системы оставался неизменным на протяжении всего наблюдения и лечения больных с синдромом зависимости от психостимуляторов или опиоидов.

### **4.3. Характеристика окислительных нарушений и эндогенной интоксикации у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов**

Для оценки интенсивности окислительных повреждений биомолекул был определен ряд показателей, достаточно полно характеризующих накопление промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов. С целью оценки уровня эндогенной интоксикации был определен классический показатель – содержание веществ со средней и низкой молекулярной массой в плазме крови и отмытой эритроцитарной взвеси. Дополнили общую картину показатели собственной и зондовой флуоресценции белков плазмы крови, которые также в той ли иной степени отражают их окислительные модификации или связывание с токсическими веществами, так как изменяются при конформационных перестройках полипептидных цепей.

Определение конечных продуктов окислительных повреждений биополимеров, к которым относится малоновый диальдегид, реагирующий с тиобарбитуровой кислотой с образованием окрашенного соединения, показало увеличенные их концентрации в эритроцитах больных с синдромом зависимости от наркотических веществ. В эритроцитах больных 2-й группы уровень ТБК-реактивных продуктов был увеличен на этапе поступления в стационар на 52 % относительно значений аналогичного показателя контрольной группы (таблица 4.9). У больных с синдромом зависимости от опиоидов уровень данного показателя превышал контроль на 91 % и был статистически значимо выше показателя 2-й группы. Определение уровня ТБК-реактивных продуктов в процессе лечения больных с синдромом зависимости от психостимуляторов показало отсутствие какой-либо динамики в течение первых трех этапов наблюдения. Наметившееся снижение уровня анализируемого показателя на 13 %, определенное на 4-м этапе исследования оказалось статистически незначимым. Аналогичные



результаты получены и для больных с синдромом зависимости от опиоидов. Для них на протяжении всего лечения и наблюдений были характерны очень высокие значения содержания конечных продуктов окислительных повреждений биополимеров – на 41–91 % выше контрольных значений.

**Таблица 4.9** – Содержание конечных продуктов окислительных модификаций биомолекул в эритроцитарной взвеси больных с наркотической зависимостью (Me (Q1–Q3))

Исследуемые группы	Этапы наблюдения	Исследуемые показатели
		ТБК-РП, усл. ед.
1 (контрольная группа)		8,5 (6,4/10,7)
2 (синдром зависимости от психостимуляторов)	1 (1-й день)	12,9 (10,5/14,5)*
	2 (4–5 дни)	12,1 (10,5/14,2)*
	3 (9–10 дни)	12,2 (10,5/14,4)*
	4 (15–19 дни)	10,6 (9,5/12,7)*
3 (синдром зависимости от опиоидов)	1 (1-й день)	16,2 (14,3/18,3)*^
	2 (4–5 дни)	13,5 (11,5/15,0)*
	3 (9–10 дни)	15,3 (13,4/16,8)*^
	4 (15–19 дни)	16,2 (14,9/17,6)*^

Примечание: \* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя контрольной группы; ^ – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями 2-й и 3-й групп на соответствующих этапах наблюдения; # – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя соответствующей группы на предыдущем этапе наблюдения. Обозначения показателей: ТБК-РП – продукты окислительных модификаций биомолекул, реагирующие в тест системе с тиобарбитуровой кислотой. Обозначения групп: 1 – относительно здоровые испытуемые лица; 2 – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов; 3 – больные с синдромом зависимости от опиоидов.

Содержание промежуточных продуктов свободнорадикального окисления биомолекул – диеновых и триеновых конъюгатов в плазме крови больных с синдромом зависимости от наркотических веществ также превышало контрольные значения данных показателей (таблица 4.10). Уровень диеновых конъюгатов в плазме крови больных 2-й группы до начала проведения лечения превышал значение соответствующего показателя группы практически здоровых испытуемых лиц в 2,0 раза, а в 3-й группе – в 2,2 раза.

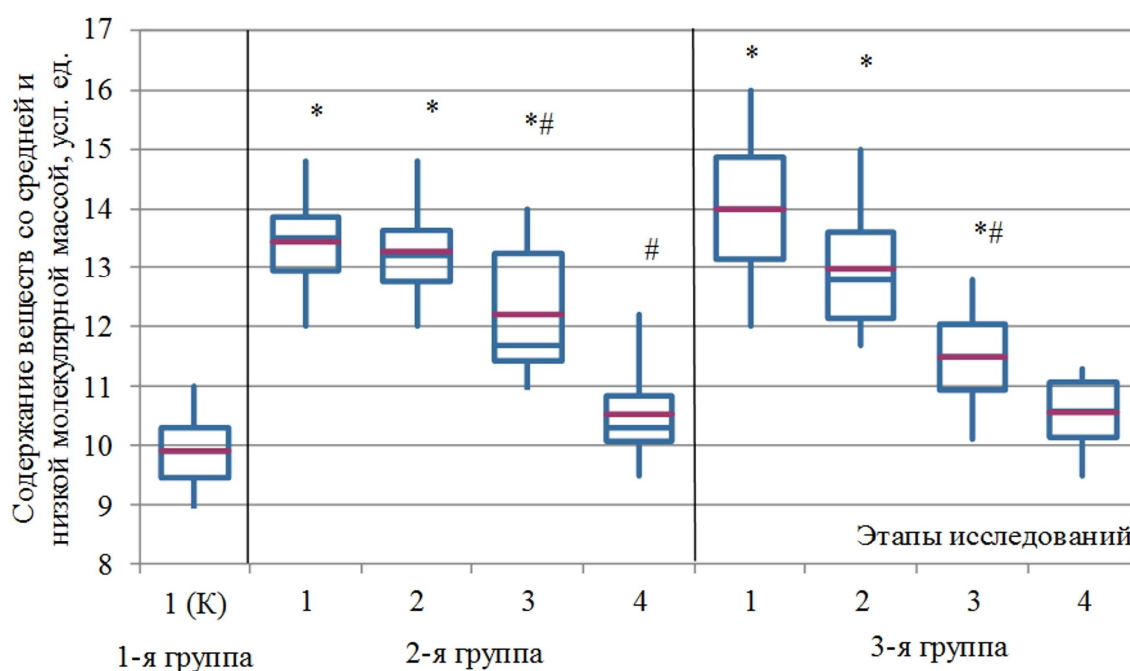
**Таблица 4.10** – Содержание промежуточных продуктов окисления биомолекул в эритроцитарной взвеси больных с наркотической зависимостью (Me (Q1–Q3))

Исследуемые группы	Этапы наблюдения	Исследуемые показатели	
		ДК, усл. ед.	ТК, усл. ед.
1 (контрольная группа)		0,24 (0,20/0,26)	0,14 (0,12/0,15)
2 (синдром зависимости от психостимуляторов)	1 (1-й день)	0,49 (0,45/0,53)*	0,24 (0,22/0,25)*
	2 (4–5 дни)	0,45 (0,43/0,47)*#	0,23 (0,22/0,25)*
	3 (9–10 дни)	0,35 (0,32/0,40)*#	0,22 (0,21/0,24)*
	4 (15–19 дни)	0,35 (0,32/0,37)*	0,20 (0,18/0,21)*#
3 (синдром зависимости от опиоидов)	1 (1-й день)	0,53 (0,49/0,55)*	0,25 (0,23/0,27)*
	2 (4–5 дни)	0,51 (0,48/0,54)*^	0,26 (0,24/0,27)*
	3 (9–10 дни)	0,42 (0,38/0,45)*^#	0,23 (0,22/0,25)*#
	4 (15–19 дни)	0,40 (0,38/0,44)*^	0,23 (0,21/0,24)*

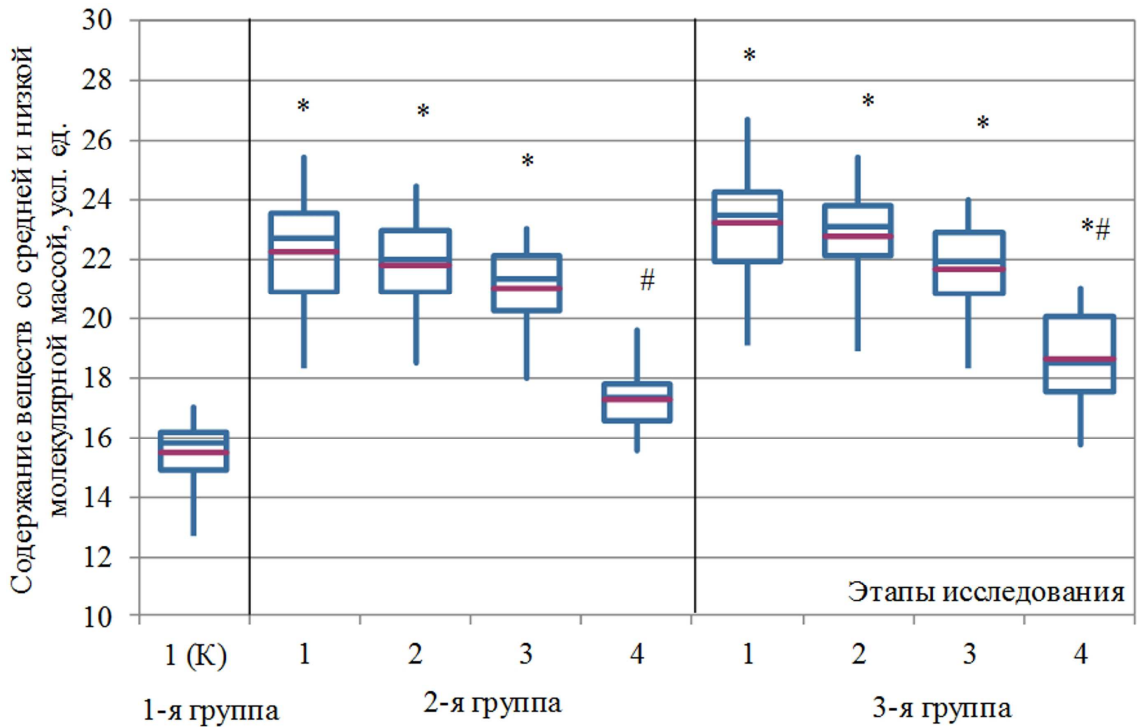
Примечание: \* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя контрольной группы; ^ – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями 2-й и 3-й групп на соответствующих этапах наблюдения; # – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя соответствующей группы на предыдущем этапе наблюдения. Обозначения показателей: ДК – диеновые конъюгаты; ТК – триеновые конъюгаты. Обозначения групп: 1 – относительно здоровые испытуемые лица; 2 – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов; 3 – больные с синдромом зависимости от опиоидов.

Динамика изменений данного показателя, в отличие от уровня ТБК-реактивных продуктов, имела тенденцию к снижению. В обеих опытных группах больных на 2-м этапе наблюдения содержание диеновых конъюгатов оставалось еще на исходном уровне, а к 3-му этапу снижалось на 18–22 %. Полученные на 3-м этапе результаты оставались стабильными и на 4-м этапе исследования. Содержание триеновых конъюгатов также было увеличено в плазме крови больных 2–3-й групп в 1,7–1,8 раза относительно значения соответствующего контрольного показателя. При этом небольшое снижение содержания триеновых конъюгатов отмечалось только в плазме крови больных с синдромом зависимости от психостимуляторов – на 17 % к 4-му этапу наблюдения. У больных 3-й группы статистически значимого снижения уровня анализируемого показателя не было выявлено на протяжении всего исследования и лечения.

Содержание токсических веществ в плазме крови больных обеих опытных групп превышало контрольные цифры на 36–41 % (рисунок 4.4), а в эритроцитарной взвеси – на 44–52 % (рисунок 4.5). Были выявлены существенные отличия в динамике анализируемого показателя плазмы крови и эритроцитов. В плазме крови содержание веществ со средней и низкой молекулярной массой постепенно снижалось, особенно значительно на 3-м и 4-м этапах исследования, достигая уровня нормальных значений к последнему этапу наблюдения. Тенденция к снижению была определена и при исследовании эритроцитарной фракции токсических веществ, однако существенное снижение данного показателя регистрировалось только к 4-му этапу наблюдения, но и в данном случае значения показателей оставались выше контрольных цифр на 10–21 %.



**Рисунок 4.4** – Содержание веществ со средней и низкой молекулярной массой в плазме крови больных с наркотической зависимостью (Me (Q1–Q3)): \* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя контрольной группы; # – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя соответствующей группы на предыдущем этапе наблюдения. Обозначения групп: 1 – относительно здоровые испытуемые лица; 2 – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов; 3 – больные с синдромом зависимости от опиоидов



**Рисунок 4.5** – Содержание веществ со средней и низкой молекулярной массой в эритроцитарной взвеси больных с наркотической зависимостью (Me (Q1–Q3)): \* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя контрольной группы; # – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя соответствующей группы на предыдущем этапе наблюдения. Обозначения групп: 1 – относительно здоровые испытуемые лица; 2 – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов; 3 – больные с синдромом зависимости от опиоидов

Характеристика состояния эндогенной интоксикации у больных с синдромом наркотической зависимости показала развитие достаточно серьезного уровня интоксикации, сопровождающегося увеличением содержания токсических веществ и в плазме крови и в отмытой эритроцитарной массе. Уровень плазменной и эритроцитарной фракций веществ со средней и низкой молекулярной массой у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов или опиоидов не отличался статистически значимо друг от друга и значительно превышал значение контрольного показателя.

Исследование показателей флуоресценции, зависящих в первую очередь от конформации белков, показало наличие существенных отличий

белков плазмы крови больных с синдромом наркотической зависимости от белков плазмы крови группы практически здоровых испытуемых лиц. Интенсивность собственной флуоресценции белков, обусловленная наличием остатков триптофана и характером их окружения, была снижена в одинаковой степени у больных 2–3-й групп – на 12 %, относительно значения соответствующего показателя контрольной группы (таблица 4.11).

**Таблица 4.11** – Показатели флуоресценции белков плазмы крови больных с наркотической зависимостью (Me (Q1–Q3))

Исследуемые группы	Этапы наблюдения	Исследуемые показатели	
		Флуоресценция триптофанилов, усл. ед. фл.	Флуоресценция АНС, усл. ед. фл.
1 (контрольная группа)		19,8 (18,9/20,4)	70,6 (65,4/75,4)
2 (синдром зависимости от психостимуляторов)	1 (1-й день)	17,4 (16,6/18,2)*	58,7 (55,2/62,8)*
	2 (4–5 дни)	17,5 (17,0/18,2)*	60,4 (56,8/64,7)*
	3 (9–10 дни)	17,9 (17,2/18,7)*	67,8 (64,7/70,2)#
	4 (15–19 дни)	19,0 (18,3/19,8)#	70,4 (65,5/73,4)
3 (синдром зависимости от опиоидов)	1 (1-й день)	17,3 (16,5/18,1)*	60,3 (57,6/64,0)*
	2 (4–5 дни)	17,5 (16,9/18,3)*	61,3 (57,6/64,1)*
	3 (9–10 дни)	18,0 (17,4/18,6)*	63,8 (60,4/65,9)*
	4 (15–19 дни)	19,2 (18,5/19,7)#	65,1 (62,5/67,4)*^

Примечание: \* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя контрольной группы; ^ – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями 2-й и 3-й групп на соответствующих этапах наблюдения; # – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя соответствующей группы на предыдущем этапе наблюдения. Обозначения показателей: АНС – флуоресцентный зонд 1-анилино-8-нафталинсульфоновая кислота. Обозначения групп: 1 – относительно здоровые испытуемые лица; 2 – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов; 3 – больные с синдромом зависимости от опиоидов.

В процессе терапии уровень данного показателя изменялся практически одновременно у больных 2-й или 3-й групп. Так на 2–3-м этапах интенсивность флуоресценции триптофанилов оставалась на уровне исходных значений показателя, на 4-м этапе увеличение данного показателя, относительно исходных значений, составило 9–11 %. Изменения зондовой флуоресценции были в целом похожи на изменения собственной

флуоресценции, в основном за исключением более высокой интенсивности свечения 1-анилино-8-нафталинсульфоновой кислоты. Исходный уровень флуоресценции зонда был снижен в плазме крови групп больных с синдромом зависимости от психостимуляторов или опиоидов на 17–20 % относительно значения аналогичного показателя контрольной группы условно здоровых испытуемых лиц. В процессе лечения уже на 3-м этапе наблюдений регистрировалось статистически значимое возрастание анализируемого показателя на 16 % во 2-й группе больных. На 4-м этапе рост интенсивности флуоресценции продолжился, и значение рассматриваемого показателя во 2-й группе достигло контрольных цифр. Во второй группе показатель увеличился в сравнении с исходным значением на 8 % и остался немного ниже значения показателя контрольной группы.

Таким образом, результаты исследований, описанные в 3-й главе, подтвердили наличие нарушений окислительного гомеостаза, развитие эндогенной интоксикации, повреждения печени и диспротеинемии у больных с синдромом зависимости от наркотических веществ. При этом были проанализированы особенности выявленных нарушений у лиц с зависимостью от психостимуляторов и опиоидов. В результате было установлено, что общая выраженность перечисленных нарушений у больных обеих групп наркологического профиля в целом одинаковая, однако были выявлены некоторые особенности вовлеченности разных звеньев системы антиоксидантной защиты в формирование патологического процесса. Другим важным результатом явилось практически отсутствие положительной динамики показателей отдельных звеньев системы неспецифической резистентности организма и цитолитического синдрома. Это указывает на необходимость разработки более эффективных способов коррекции с использованием средств метаболической или антиоксидантной направленности действия.

## ГЛАВА 5.

### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ БИОХИМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ**

Основываясь на результатах, изложенных в предыдущей главе, можно сделать вывод о развитии у больных дисбаланса прооксидантно-антиоксидантной системы в сторону интенсификации свободнорадикальных повреждений на фоне сниженного защитного потенциала системы антиоксидантной защиты, что характерно для развития окислительного стресса. Окислительный стресс в свою очередь является одним из универсальных патологических процессов, формирование и прогрессирование которого ведет к развитию осложнений заболеваний, снижает эффективность терапевтических и реабилитационных мероприятий. Наличие нарушений окислительного метаболизма требует проведения метаболической коррекции с использованием антиоксидантов прямого или косвенного механизма действия, антигипоксантов, энерготропных средств [В.Г. Зайцев и соавт., 2003]. Одним из таких достаточно хорошо зарекомендовавших средств энерготропной метаболической направленности действия является ремаксол (НТФФ «Полисан»). Так как данный препарат чаще всего используется в качестве гепатопротекторного средства, с учетом повреждения печени у больных наркологического профиля, его использование также патогенетически обосновано у лиц с синдромом зависимости от психостимуляторов [В.В. Стельмах и соавт., 2015; А.Г. Гофман, П.А. Понизовский, 2018]. Поэтому для коррекции выявленных метаболических нарушений у больных 2-й группы было предложено использование ремаксола.

### 5.1. Эффективность введения ремаксола в схему коррекции метаболических нарушений у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов

В предыдущей главе было показано, что у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов определяется повышенный уровень активности АСТ, АЛТ и ГГТ на 47–62 % (таблица 5.1).

**Таблица 5.1** – Изменение активности ферментов-маркеров повреждения печени у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов на фоне метаболической коррекции (Ме (Q1–Q3))

Исследуемые группы	Этапы наблюдения	Исследуемые показатели		
		АЛТ, ед/л	АСТ, ед/л	ГГТ, ед/л
1 (контрольная группа)		28,0 (25,3/32,1)	30,1 (27,5/34,0)	34,2 (30,2/38,8)
2А (стандартная терапия)	1 (1-й день)	45,4* (43,0/48,5)	44,3* (41,4/47,8)	51,8* (45,4/55,8)
	2 (4–5 дни)	41,9* (39,5/45,7)	44,8* (40,8/47,0)	48,7* (45,2/53,2)
	3 (9–10 дни)	47,8* (43,0/50,2)	49,3* (45,3/52,1)	38,7# (34,5/43,5)
	4 (15–19 дни)	50,0* (46,3/52,9)	42,5* (40,4/45,4)	41,8 (35,0/44,1)
2В (стандартная терапия + ремаксол)	1 (1-й день)	46,4* (44,1/48,3)	48,1* (45,4/50,0)	51,3* (48,2/54,4)
	2 (4–5 дни)	41,7*# (39,2/44,2)	44,3* (42,4/46,5)	49,0* (46,7/54,0)
	3 (9–10 дни)	44,6* (41,5/46,8)	44,7* (42,0/46,1)	41,0# (37,9/45,7)
	4 (15–19 дни)	33,4^# (31,4/37,0)	29,8^# (27,5/33,9)	40,2 (37,5/43,0)

Примечание: \* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя контрольной группы; ^ – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями подгрупп с разными схемами коррекции на соответствующих этапах наблюдения; # – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя соответствующей группы на предыдущем этапе наблюдения. Обозначения показателей: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаргатаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза. Обозначения групп: 1 – относительно здоровые испытуемые лица; 2А – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов, получающие стандартную терапию; 2В – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов, дополнительно получающие ремаксол.



Причем положительная динамика в процессе лечения по стандартной схеме определена только для активности ГГТ, которая снижалась до уровня контрольных значений к 3-му этапу. Активность АЛТ у больных 2-й группы на фоне стандартной терапии оставалась повышенной до уровня 48–50 ед/л на 3–4-м этапах лечения. Активность АСТ в плазме крови больных подгруппы 2А также оставалась увеличенной до 43–49 ед/л.

Введение в схему терапии ремаксола не оказывало существенного влияния на динамику активности ГГТ плазмы крови, которая была положительная и в группе больных, получавших стандартное лечение. Однако активность АЛТ и АСТ, остававшаяся на высоком уровне у больных подгруппы 2А, снижалась на фоне метаболической терапии к 4-му этапу наблюдений (таблица 5.1). Активность АЛТ снижалась на 28 %, а активность АСТ – на 38 %, до уровня значений соответствующих показателей группы практически здоровых испытуемых лиц.

Изменения концентрации общего и прямого билирубина плазмы крови у больных подгруппы 2В на фоне метаболической коррекции с использованием ремаксола полностью соответствовали динамике показателей соответствующих показателей испытуемых лиц подгруппы 2А (таблица 5.2).

**Таблица 5.2** – Изменение маркеров повреждения печени у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов на фоне метаболической коррекции (Ме (Q1–Q3))

Исследуемые группы	Этапы наблюдения	Исследуемые показатели		
		Общий билирубин, мкмоль/л	Билирубин прямой, мкмоль/л	ЧСА, г/л
1	2	3	4	5
1 (контрольная группа)		7,8 (6,2/10,4)	2,7 (2,2/3,0)	43,5 (41,5/45,7)
2А (стандартная терапия)	1 (1-й день)	10,7 (8,7/11,6)	4,2* (3,4/4,7)	44,4 (42,0/46,0)
	2 (4–5 дни)	6,6# (5,5/8,0)	2,7# (2,3/3,5)	41,0 (39,8/43,3)
	3 (9–10 дни)	7,3 (5,6/8,8)	2,2 (1,9/2,8)	41,4 (39,7/43,0)
	4 (15–19 дни)	5,5 (4,9/8,0)	2,4 (2,0/3,1)	40,5 (39,0/42,8)

## Окончание таблицы 5.2

1	2	3	4	5
2В (стандартная терапия + ремаксол)	1 (1-й день)	12,8 (9,6/13,9)	4,7* (4,0/5,2)	46,0 (43,3/48,1)
	2 (4–5 дни)	8,6# (8,0/10,5)	2,7# (2,3/3,6)	42,5 (41,3/45,0)
	3 (9–10 дни)	7,9 (7,2/9,0)	2,2 (2,0/2,7)	41,2 (40,4/43,6)
	4 (15–19 дни)	5,9 (5,3/6,8)	2,4 (2,0/2,8)	42,7 (41,0/45,2)

Примечание: \* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя контрольной группы; ^ – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями подгрупп с разными схемами коррекции на соответствующих этапах наблюдения; # – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя соответствующей группы на предыдущем этапе наблюдения. Обозначения показателей: ЧСА – человеческий сывороточный альбумин. Обозначения групп: 1 – относительно здоровые испытуемые лица; 2А – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов, получающие стандартную терапию; 2В – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов, дополнительно получающие ремаксол.

Также отмечалось снижение на 36–42 % содержания прямого билирубина после начала терапии – на 2-м этапе наблюдений. Изменений концентрации человеческого сывороточного альбумина в плазме крови больных 2-й групп вне зависимости от схемы лечения не было выявлено.

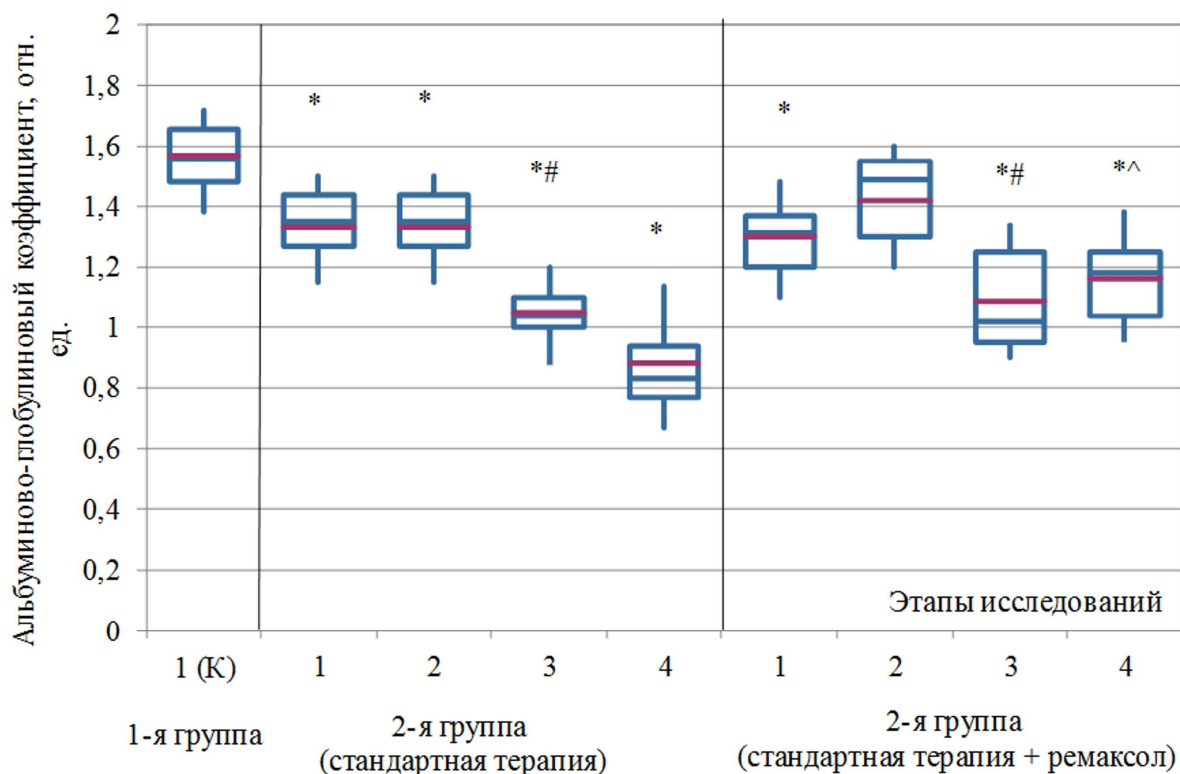
Нарушения состава белковых фракций в плазме крови больных с синдромом зависимости от психостимуляторов, характеризующиеся смещением альбуминово-глобулинового коэффициента в сторону преобладания глобулинов, в основном за счет фракций  $\beta$ -1 и  $\gamma$  глобулинов, несколько нормализовались на фоне введения больным 2-й группы ремаксола (таблица 5.3, рисунок 5.1). Так альбуминово-глобулиновый коэффициент на 4-м этапе лечения у больных подгруппы 2А составлял 0,83 ед., а у больных подгруппы 2В – 1,18 ед., таким образом, уже наблюдалось преобладание альбуминовой фракции.

**Таблица 5.3** – Изменение состава белковых фракций плазмы крови больных с синдромом зависимости от психостимуляторов на фоне метаболической коррекции (Ме (Q1–Q3))

Исследуемые группы	Этапы наблюдения	Исследуемые показатели					
		А, %	$\alpha$ -1, %	$\alpha$ -2, %	$\beta$ -1, %	$\beta$ -2, %	$\gamma$ , %
1 (контрольная группа)		61,0 (59,8/62,0)	3,9 (3,5/4,4)	9,5 (9,0/10,1)	5,0 (4,6/5,3)	4,5 (4,2/4,9)	15,0 (13,6/16,5)
2А (стандартная терапия)	1 (1-й день)	57,5* (56,4/59,0)	4,4 (4,0/4,7)	9,5 (9,0/10,0)	6,5* (6,0/6,9)	4,6 (4,2/5,0)	17,4 (16,3/18,1)
	2 (4–5 дни)	57,4* (56,3/58,8)	4,6 (4,1/4,9)	11,1 (10,3/11,4)	6,4* (6,0/6,9)	5,3 (4,6/5,5)	18,1 (17,0/18,8)
	3 (9–10 дни)	51,1*# (50,2/53,7)	5,1 (4,5/5,4)	9,7 (9,3/10,2)	5,7* (5,4/6,1)	4,8 (4,3/5,0)	23,9*# (21,8/25,0)
	4 (15–19 дни)	45,5*# (43,5/49,6)	5,0 (4,6/5,3)	10,0 (9,6/10,4)	5,8* (5,4/6,2)	4,4 (4,1/4,8)	23,3* (21,7/24,7)
2В (стандартная терапия + ремаксол)	1 (1-й день)	56,8* (54,8/58,2)	4,4 (4,0/4,7)	9,2 (8,9/9,6)	6,4* (6,0/6,8)	4,9 (4,5/5,2)	17,7 (16,0/19,1)
	2 (4–5 дни)	59,8 (56,7/61,0)	4,3 (4,0/4,7)	9,8 (9,3/10,2)	6,5* (6,0/7,0)	4,8 (4,5/5,2)	15,6 (13,8/17,6)
	3 (9–10 дни)	50,4*# (48,8/53,4)	5,1 (4,4/5,3)	9,9 (9,3/10,3)	6,4* (6,0/6,8)	5,3 (4,8/5,5)	20,9*^# (17,4/22,0)
	4 (15–19 дни)	54,1*^ (52,3/56,0)	4,2 (3,6/4,4)	9,2 (8,8/9,5)	6,4* (6,0/6,8)	5,2 (4,8/5,4)	20,8*^ (17,5/21,8)

Примечание: \* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя контрольной группы; ^ – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями подгрупп с разными схемами коррекции на соответствующих этапах наблюдения; # – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя соответствующей группы на предыдущем этапе наблюдения. Обозначения показателей: А – альбумины;  $\alpha$ -1,  $\alpha$ -2,  $\beta$ -1,  $\beta$ -2,  $\gamma$  – фракции глобулинов. Обозначения групп: 1 – относительно здоровые испытуемые лица; 2А – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов, получающие стандартную терапию; 2В – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов, дополнительно получающие ремаксол.

В целом для больных подгруппы 2В были характерны такие же тенденции изменений состава белковых фракций – снижение доли альбуминовой фракции на фоне роста доли  $\beta$ -1 и  $\gamma$  глобулинов, но менее выраженные (таблица 5.3, рисунок 5.1).



**Рисунок 5.1** – Изменения альбуминово-глобулинового коэффициента больных с синдромом зависимости от психостимуляторов на фоне метаболической коррекции (Me (Q1–Q3)): \* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя контрольной группы; ^ – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями подгрупп с разными схемами коррекции на соответствующих этапах наблюдения; # – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя соответствующей группы на предыдущем этапе наблюдения. Обозначения групп: 1 – относительно здоровые испытуемые лица; 2 – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов

Нормализации фракции  $\beta$ -1 не наблюдалось в ходе терапии у больных обеих подгрупп, а доля  $\gamma$  глобулинов среди белков плазмы крови у больных подгруппы 2В на 3–4-м этапах наблюдений была на 11–13 % ниже по сравнению со значением соответствующих показателей больных подгруппы 2А. В тоже время уровень доли альбуминовой фракции на 4-м этапе лечения был выше у больных подгруппы 2В на 19 % по сравнению с показателем подгруппы больных, получавших стандартную терапию без ремаксола, что и отразилось на смещении альбуминово-глобулинового коэффициента.

## 5.2. Изменения показателей окислительного гомеостаза в крови у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов на фоне введения ремаксола

Изменение общей антиоксидантной активности плазмы крови на фоне метаболической коррекции с использованием ремаксола показало возможность увеличения данного показателя у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов. Как было показано в 3-й главе у больных с синдромом зависимости от наркотических веществ, в том числе психостимуляторов, определяется сниженная общая антиоксидантная активность плазмы крови на 23–33 % на разных этапах исследования, без динамики статистически значимого увеличения данного показателя. Введение в схему коррекции энерготропного препарата ремаксола не внесло каких-либо кардинальных изменений в состояние антиоксидантного баланса на первых 3-х этапах наблюдений, однако способствовало статистически значимому увеличению рассматриваемого показателя на 4-м этапе (таблица 5.4). На последнем этапе наблюдения уровень общей антиоксидантной активности плазмы крови больных подгруппы 2В превышал исходные значения данного показателя, полученные на этапе поступления больных с синдромом зависимости от психостимуляторов в стационар, на 15 %.

**Таблица 5.4** – Изменение общей антиоксидантной активности плазмы крови больных с синдромом зависимости от психостимуляторов на фоне метаболической коррекции (Ме (Q1–Q3))

Исследуемые группы	Этапы наблюдения	Исследуемые показатели
		Общая АОА, мМ аскорбиновой кислоты
1	2	3
1 (контрольная группа)		1,20 (1,08/1,32)
2А (стандартная терапия)	1 (1-й день)	0,85 (0,80/0,94)*
	2 (4–5 дни)	0,80 (0,76/0,90)*
	3 (9–10 дни)	0,85 (0,79/0,94)*
	4 (15–19 дни)	0,92 (0,82/0,96)*

**Окончание таблицы 5.4**

1	2	3
2В (стандартная терапия + ремаксол)	1 (1-й день)	0,85 (0,80/0,93)*
	2 (4-5 дни)	0,85 (0,82/0,95)*
	3 (9-10 дни)	0,90 (0,85/0,97)*
	4 (15-19 дни)	0,98 (0,94/1,05)*^#

Примечание: \* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя контрольной группы; ^ – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями подгрупп с разными схемами коррекции на соответствующих этапах наблюдения; # – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя соответствующей группы на предыдущем этапе наблюдения. Обозначения показателей: АОА – антиоксидантная активность. Обозначения групп: 1 – относительно здоровые испытуемые лица, 2А – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов, получающие стандартную терапию; 2В – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов, дополнительно получающие ремаксол.

Дисбаланс показателей системы глутатиона эритроцитов больных с синдромом зависимости от психостимуляторов, характеризующийся сниженными значениями активности ферментов его метаболизма – глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, а также концентрации самого глутатиона также в значительной степени удалось скорректировать введением ремаксола.

Активность глутатионпероксидазы, сниженная в эритроцитарной взвеси больных подгруппы 2А на 25–40 % на всех этапах исследования, у больных на фоне введения ремаксола уже на 2-м этапе возросла на 18 % относительно исходных значений соответствующего показателя (таблица 5.5).

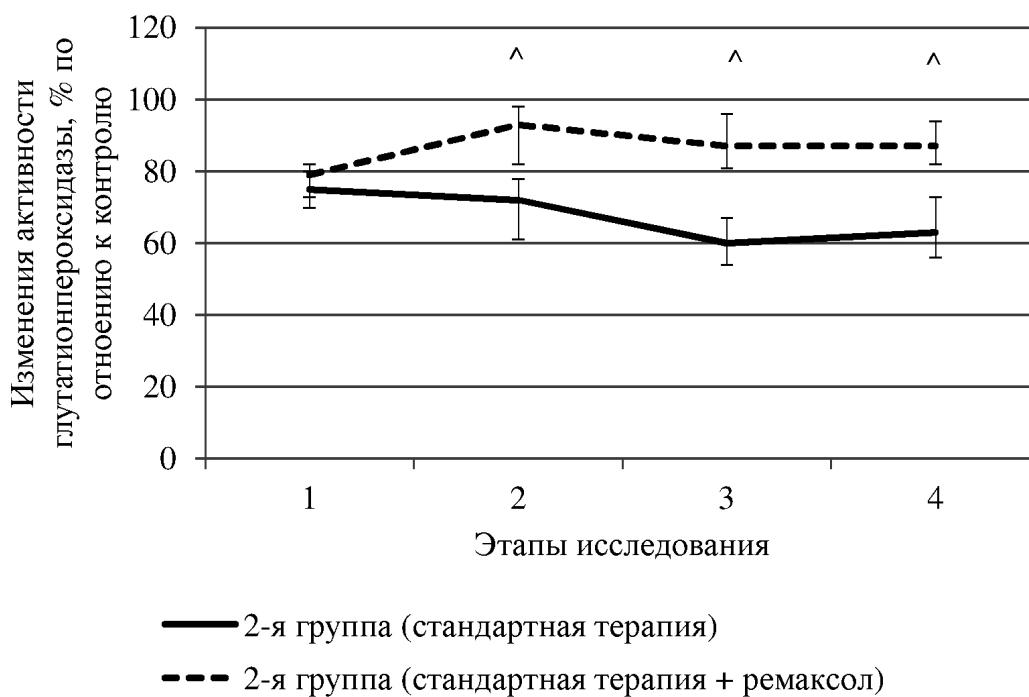
В дальнейшем на 3–4 этапах лечения активность глутатионпероксидазы поддерживалась на достаточно высоком уровне – всего на 13 % ниже контрольных значений, однако выше уровня значений аналогичных показателей больных подгруппы 2А на 38–46 % (рисунок 5,2, 5.3).

**Таблица 5.5** – Изменение показателей системы глутатиона эритроцитов больных синдромом зависимости от психостимуляторов на фоне метаболической коррекции (Ме (Q1–Q3))

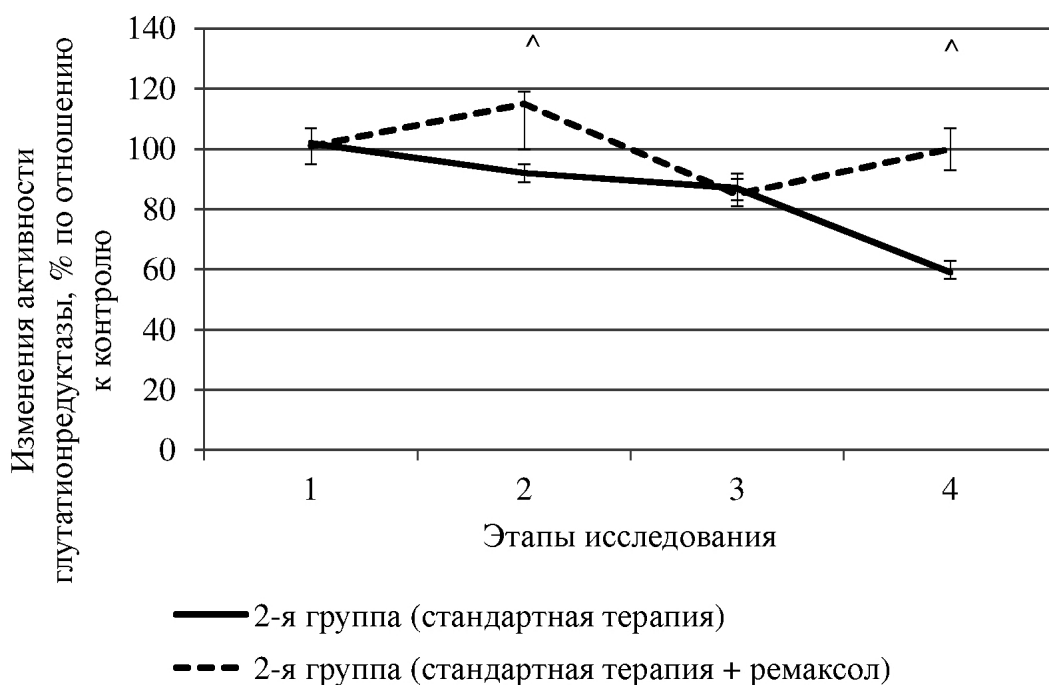
Исследуемые группы	Этапы наблюдения	Исследуемые показатели		
		Активность ГПО, ммоль/(л×мин)	Активность ГР, ммоль/(л×мин)	GSH, мкмоль/мл
1 (контрольная группа)		413,4 (360,8/546,0)	1036 (968/1080)	2,42 (2,36/2,52)
2А (стандартная терапия)	1 (1-й день)	310,9* (290,5/330,5)	1061 (980/1010)	1,93* (1,84/2,00)
	2 (4–5 дни)	291,7* (250,4/324,1)	950*# (921/984)	2,06* (1,98/2,15)
	3 (9–10 дни)	248,2*# (223,0/275,3)	906*# (860/935)	1,69*# (1,65/1,80)
	4 (15–19 дни)	262,7* (230,2/301,5)	615*# (588/655)	1,62* (1,56/1,74)
2В (стандартная терапия + ремаксол)	1 (1-й день)	327,8* (300,2/340,8)	1044 (980/1105)	2,01* (1,90/2,05)
	2 (4–5 дни)	386,8*^# (340,4/405,2)	1195*^ (1040/1230)	2,08* (2,02/2,17)
	3 (9–10 дни)	360,2*^ (336,5/395,2)	882*# (835/955)	2,46^# (2,28/2,56)
	4 (15–19 дни)	361,8*^ (337,9/390,5)	1040^# (965/1110)	2,61^ (2,46/2,70)

Примечание: \* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя контрольной группы; ^ – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями подгрупп с разными схемами коррекции на соответствующих этапах наблюдения; # – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя соответствующей группы на предыдущем этапе наблюдения. Обозначения показателей: ГПО – глутатионпероксидаза; ГР – глутатионредуктаза; GSH – концентрация восстановленной формы глутатиона. Обозначения групп: 1 – относительно здоровые испытуемые лица; 2А – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов, получающие стандартную терапию; 2В – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов, дополнительно получающие ремаксол.

Активность глутатионредуктазы, прогрессирующе снижающаяся в эритроцитарной взвеси больных подгруппы 2А, у больных подгруппы 2В на фоне введения ремаксола поддерживалась на уровне соответствующем контрольному показателю (таблица 5.5, рисунок 5,2, 5.3).



**Рисунок 5.2** – Изменения активности глутатионпероксидазы у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов на фоне метаболической коррекции (Me (Q1–Q3)): ^ – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями подгрупп с разными схемами коррекции на соответствующих этапах наблюдения



**Рисунок 5.3** – Изменения активности глутатионредуктазы у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов на фоне метаболической коррекции (Me (Q1–Q3)): ^ – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями подгрупп с разными схемами коррекции на соответствующих этапах наблюдения



Только на 3-м этапе наблюдения активность рассматриваемого фермента была снижена на 15 % относительно значения показателя группы практически здоровых испытуемых лиц, однако уже на 4-м этапе наблюдения значение активности фермента возвращалось к исходному уровню. Концентрация восстановленного глутатиона, сниженная на 30–33 % на 3–4 этапах наблюдения в эритроцитах больных с синдромом зависимости от психостимуляторов, получавших стандартную терапию, у больных подгруппы 2В на аналогичных этапах лечения увеличивалась до уровня значения соответствующего показателя контрольной группы.

Состояние тиолового гомеостаза плазмы крови, оцениваемое по содержанию и функциональному состоянию тиоловых групп, относящихся, прежде всего, к SH-группам остатков цистеина белков плазмы крови, у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов также было изменено. При этом на фоне введения больным 2-й группы ремаксола в составе комплексной терапии отмечалась более быстрая нормализация показателей анализируемого звена антиоксидантной системы (таблица 5.6). В первую очередь это проявлялось увеличенным содержанием общих тиоловых групп в плазме крови больных подгруппы 2В относительно значения соответствующего показателя больных на фоне стандартной терапии. Так у больных подгруппы 2В на 2-4 этапах наблюдения уровень общих (суммарных) SH-групп на 6–10 % статистически значимо превышал уровень соответствующих показателей больных подгруппы 2А. Содержание фракции легкодоступных тиоловых групп не отличалось у больных на фоне стандартной коррекции или с дополнительным введением ремаксола на одном из этапов терапии. В то же время восстановление уровня труднодоступных сульфгидрильных групп происходило быстрее в плазме крови больных подгруппы 2В. На 3-м этапе наблюдения уровень труднодоступных SH-групп в плазме крови больных подгруппы 2В превышал значение соответствующего показателя больных подгруппы 2А на 47 %. На 4-м этапе динамика роста и различие между двумя

рассматриваемыми показателями сохранялись. Таким образом основной вклад в увеличение общего содержания тиоловых групп вносили труднодоступные SH-групп, уровень которых снижается в первую очередь при развитии патологических процессов, сопровождающихся окислительным стрессом.

**Таблица 5.6** – Изменение содержания тиоловых групп плазмы крови больных с синдромом зависимости от психостимуляторов на фоне метаболической коррекции (Me (Q1–Q3))

Исследуемые группы	Этапы наблюдения	Исследуемые показатели		
		SHсумма, е.о.п./г белка	SHл, е.о.п./г белка	SHт, е.о.п./г белка
1 (контрольная группа)		0,62 (0,60/0,64)	0,22 (0,21/0,22)	0,40 (0,37/0,42)
2А (стандартная терапия)	1 (1-й день)	0,48* (0,47/0,50)	0,35* (0,32/0,36)	0,13* (0,12/0,15)
	2 (4–5 дни)	0,47* (0,46/0,49)	0,30*# (0,28/0,31)	0,17*# (0,15/0,19)
	3 (9–10 дни)	0,48* (0,47/0,50)	0,30* (0,28/0,32)	0,15* (0,14/0,16)
	4 (15–19 дни)	0,52*# (0,50/0,54)	0,29* (0,28/0,31)	0,17* (0,15/0,18)
2В (стандартная терапия + ремаксол)	1 (1-й день)	0,50* (0,48/0,51)	0,36* (0,33/0,37)	0,14* (0,13/0,15)
	2 (4–5 дни)	0,50*^ (0,49/0,52)	0,31*# (0,29/0,31)	0,19*# (0,18/0,20)
	3 (9–10 дни)	0,53*^# (0,51/0,55)	0,31* (0,28/0,31)	0,22*^# (0,20/0,24)
	4 (15–19 дни)	0,55*^ (0,53/0,57)	0,30* (0,28/0,31)	0,25*^# (0,23/0,26)

Примечание: \* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя контрольной группы; ^ – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями подгрупп с разными схемами коррекции на соответствующих этапах наблюдения; # – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя соответствующей группы на предыдущем этапе наблюдения. Обозначения показателей: SHсумма – суммарное (общее) содержание тиоловых групп; SHл – содержание легкодоступных (быстрореагирующих) тиоловых групп; SHт – содержание труднодоступных (медленнореагирующих) тиоловых групп. Обозначения групп: 1 – относительно здоровые испытуемые лица; 2А – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов, получающие стандартную терапию; 2В – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов, дополнительно получающие ремаксол.

Изменение интегральных показателей состояния тиолового звена антиоксидантной системы плазмы крови также указывало на эффективность метаболической коррекции с использованием ремаксола (таблица 5.7).

**Таблица 5.7** – Изменение интегральных показателей состояния тиолового гомеостаза плазмы крови больных с синдромом зависимости от психостимуляторов на фоне метаболической коррекции (Ме (Q1–Q3))

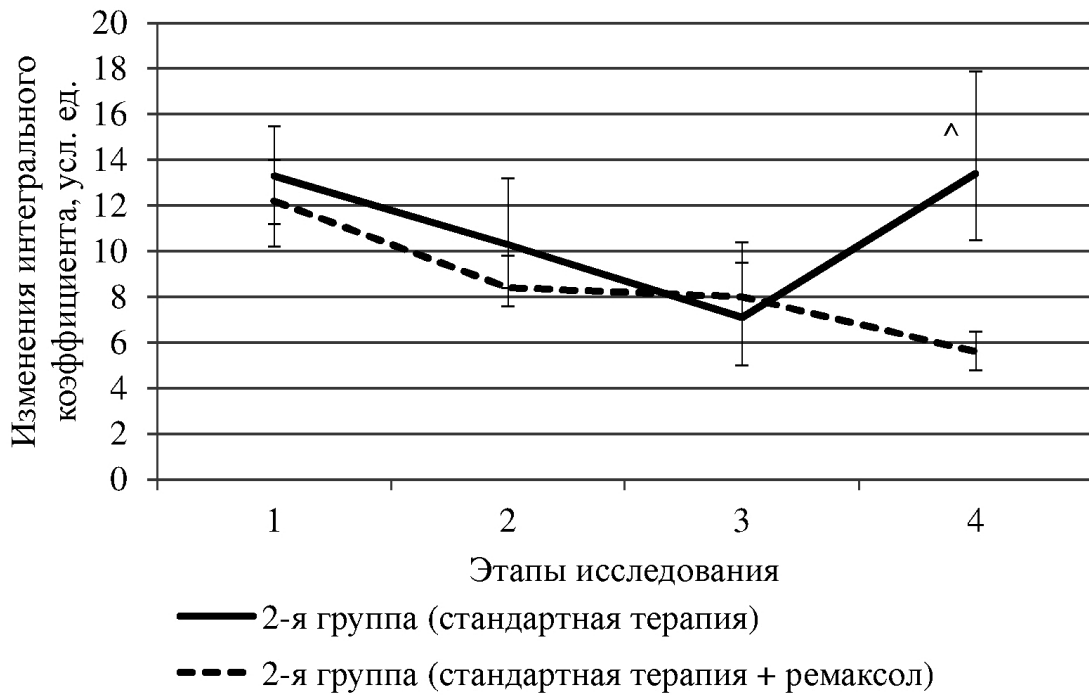
Исследуемые группы	Этапы наблюдения	Исследуемые показатели		
		К (SHл/SHт), отн. ед.	О %, отн. ед.	ИК, усл. ед.
1 (контрольная группа)		0,55 (0,51/0,58)	16,5 (13,2/18,7)	1,06 (0,68/1,77)
2А (стандартная терапия)	1 (1-й день)	2,70* (2,45/2,89)	17,2 (15,4/19,0)	13,30* (11,2/15,5)
	2 (4–5 дни)	1,76*# (1,48/1,90)	17,0 (15,4/19,0)	10,31* (8,4/13,2)
	3 (9–10 дни)	2,00* (1,65/2,20)	18,0 (15,8/19,4)	7,10* (5,0/10,4)
	4 (15–19 дни)	1,71* (1,50/1,94)	26,4*# (23,0/28,3)	13,40*# (10,5/17,9)
2В (стандартная терапия + ремаксол)	1 (1-й день)	2,57* (2,17/2,80)	18,4 (16,5/20,1)	12,2* (10,2/14,0)
	2 (4–5 дни)	1,63*# (1,45/1,84)	18,2 (16,2/19,5)	8,4*# (7,6/9,8)
	3 (9–10 дни)	1,41*^ (1,19/1,55)	19,0 (16,7/20,1)	8,0* (7,2/9,5)
	4 (15–19 дни)	1,20*^# (1,05/1,28)	17,2^ (15,3/18,8)	5,6*^# (4,8/6,5)

Примечание: \* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя контрольной группы; ^ – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями подгрупп с разными схемами коррекции на соответствующих этапах наблюдения; # – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя соответствующей группы на предыдущем этапе наблюдения. Обозначения показателей: К (SHл/SHт) – показатель соотношения легко- и труднодоступных тиоловых групп; О % – доля окисляемых тиоловых групп; ИК – интегральный коэффициент. Обозначения групп: 1 – относительно здоровые испытуемые лица; 2А – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов, получающие стандартную терапию; 2В – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов, дополнительно получающие ремаксол.

В первую очередь основные изменения связаны со смещением коэффициента соотношения легко/труднодоступных тиоловых групп в сторону последних, что наглядно отражает изменения баланса этих двух фракций SH-групп. На 3–4 этапах наблюдения уровень анализируемого коэффициента у больных подгруппы 2В снижался наиболее существенно и был ниже соответствующих значений показателей подгруппы 2А в 1,4 раза. Окисляемость тиоловых групп плазмы крови больных с синдромом зависимости от психостимуляторов существенно не отличалась от показателя контрольной группы на первых трех этапах наблюдений в обеих изученных подгруппах больных 2-й группы. Только на 4-м этапе, на котором у больных подгруппы 2А регистрировалось неожиданное увеличение чувствительности сульфгидрильных групп плазмы крови к действию пероксида водорода, у больных 2-й группы на фоне введения ремаксола сохранялось исходное значение данного показателя.

Соответственно тенденциям изменений коэффициента соотношения легко/труднодоступных тиоловых групп и их окисляемости изменялся и интегральный коэффициент, учитывающих эти два параметра (рисунок 5.4). При этом динамика изменений интегрального коэффициента у больных подгруппы 2В была положительной. Так данный параметр снижался к 4-му этапу в 2,2 раза с промежуточным снижением на 2–3-м этапах в 1,5 раза. Для больных подгруппы 2А не была характерна какая-либо динамика статистически значимых изменений интегрального коэффициента, и к окончанию проведения лечения данный показатель оставался на исходном уровне.

Дисбаланс активности ферментов первых двух линий антиоксидантной защиты эритроцитарной взвеси больных с синдромом зависимости от психостимуляторов на всех этапах наблюдений характеризовался сниженными значениями активности супероксиддисмутазы на фоне увеличенной каталазной активности (таблица 5.8).



**Рисунок 5.4** – Изменения интегрального коэффициента состояния тиоловых групп плазмы крови больных с синдромом зависимости от психостимуляторов на фоне метаболической коррекции (Me (Q1-Q3)): ^ – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями подгрупп с разными схемами коррекции на соответствующих этапах наблюдения

У больных, получавших лечение по стандартной схеме, снижение активности супероксиддисмутазы на 1–3-м этапах достигало 27–35 %, а к 4-му этапу активность данного фермента была ниже контрольных значений на 45 %. Каталазная активность на всех этапах лечения больных подгруппы 2А превышала контрольные цифры на 26–46 %. Для больных 2-й группы на фоне терапии с включением ремаксола были характерны аналогичные изменения активности ферментов антиоксидантной защиты. Динамика активности каталазы в целом практически полностью повторяла изменения активности этого фермента у больных подгруппы 2А, а активность супероксиддисмутазы продолжала увеличиваться до последнего этапа наблюдений, оставаясь ниже контрольных цифр на 22 %, но уже превышая исходные значения соответствующего показателя больных 2-й группы на 22 %.

**Таблица 5.8** – Изменение активности ферментов антиоксидантной защиты эритроцитарной взвеси больных с синдромом зависимости от психостимуляторов на фоне метаболической коррекции (Ме (Q1–Q3))

Исследуемые группы	Этапы наблюдения	Исследуемые показатели	
		Активность СОД, усл. ед.	Активность КАТ, ммоль/(л×мин)
1 (контрольная группа)		28,30 (25,55/31,03)	27,2 (26,0/30,0)
2А (стандартная терапия)	1 (1-й день)	18,5 (16,6/19,8)*	36,6 (34,5/39,5)*
	2 (4–5 дни)	19,6 (18,3/21,0)*	39,6 (37,0/41,3)*
	3 (9–10 дни)	20,7 (19,3/21,8)*	34,4 (33,5/36,6) *#
	4 (15–19 дни)	15,6 (14,8/17,5) *#	35,2 (34,0/37,0)*
2В (стандартная терапия + ремаксол)	1 (1-й день)	18,1 (17,0/19,5)*	37,6 (33,8/39,5)*
	2 (4–5 дни)	18,9 (17,9/20,2)*	37,3 (34,0/39,4)*
	3 (9–10 дни)	20,9 (19,3/21,8)*#	35,1 (34,0/37,8)*
	4 (15–19 дни)	22,0 (21,4/24,7)*^	32,9 (31,2/34,6)*#

Примечание: \* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя контрольной группы; ^ – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями подгрупп с разными схемами коррекции на соответствующих этапах наблюдения; # – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя соответствующей группы на предыдущем этапе наблюдения. Обозначения показателей: СОД – супероксиддисмутаза; КАТ – каталаза. Обозначения групп: 1 – относительно здоровые испытуемые лица, 2А – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов, получающие стандартную терапию; 2В – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов, дополнительно получающие ремаксол.

Содержание продуктов окислительных модификаций биомолекул в эритроцитарной взвеси группы больных с синдромом зависимости от психостимуляторов было увеличенным на этапе поступления в стационар на 45–52 %. В процессе лечения уровень ТБК-реактивных продуктов, отражающих накопление конечных продуктов перекисного окисления биомолекул, в эритроцитарной взвеси больных 2-й группы вне зависимости от схемы терапии оставался увеличенным (таблица 5.9). Можно отметить, что намечалась тенденция к снижению данного показателя, но статистически значимых отличий между показателями на разных этапах наблюдений выявлено не было.

**Таблица 5.9** – Изменение содержания конечных продуктов окислительных модификаций биомолекул в эритроцитарной взвеси больных с синдромом зависимости от психостимуляторов на фоне метаболической коррекции (Ме (Q1–Q3))

Исследуемые группы	Этапы наблюдения	Исследуемые показатели
		ТБК-РП, усл. ед.
1 (контрольная группа)		8,5 (6,4/10,7)
2А (стандартная терапия)	1 (1-й день)	12,9 (10,5/14,5)*
	2 (4–5 дни)	12,1 (10,5/14,2)*
	3 (9–10 дни)	12,2 (10,5/14,4)*
	4 (15–19 дни)	10,6 (9,5/12,7)*
2В (стандартная терапия + ремаксол)	1 (1-й день)	12,3 (11,0/14,3)*
	2 (4–5 дни)	12,2 (10,6/13,5)*
	3 (9–10 дни)	11,4 (10,3/12,9)*
	4 (15–19 дни)	10,6 (9,8/12,0)*

Примечание: \* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя контрольной группы; ^ – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями подгрупп с разными схемами коррекции на соответствующих этапах наблюдения; # – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя соответствующей группы на предыдущем этапе наблюдения. Обозначения показателей: ТБК-РП – продукты окислительных модификаций биомолекул, реагирующие в тест системе с тиобарбитуровой кислотой. Обозначения групп: 1 – относительно здоровые испытуемые лица; 2А – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов, получающие стандартную терапию; 2В – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов, дополнительно получающие ремаксол.

Содержание промежуточных продуктов перекисных модификаций биомолекул – диеновых и триеновых конъюгатов, как и содержание ТБК-реактивных продуктов, было увеличено в эритроцитах больных 2-й группы на этапе поступления (таблица 5.10). На 1-м этапе исследования уровень диеновых конъюгатов у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов был увеличен в 2 раза, а триеновых конъюгатов – в 1,7–1,8 раза. Как уже было показано в 3-й главе, в последующем в ходе лечения по стандартной схеме уровень промежуточных продуктов окисления биомолекул снижался. Уровень диеновых конъюгатов снижался на 2-м и 3-м этапе на 8 % и 22 % соответственно, относительно показателя на предыдущем этапе наблюдения.

**Таблица 5.10** – Изменение содержания промежуточных продуктов окисления биомолекул в эритроцитарной взвеси больных с синдромом зависимости от психостимуляторов на фоне метаболической коррекции (Ме (Q1–Q3))

Исследуемые группы	Этапы наблюдения	Исследуемые показатели	
		ДК, усл. ед.	ТК, усл. ед.
1 (контрольная группа)		0,24 (0,20/0,26)	0,14 (0,12/0,15)
2А (стандартная терапия)	1 (1-й день)	0,49 (0,45/0,53)*	0,24 (0,22/0,25)*
	2 (4–5 дни)	0,45 (0,43/0,47)*#	0,23 (0,22/0,25)*
	3 (9–10 дни)	0,35 (0,32/0,40)*#	0,22 (0,21/0,24)*
	4 (15–19 дни)	0,35 (0,32/0,37)*	0,20 (0,18/0,21)*#
2В (стандартная терапия + ремаксол)	1 (1-й день)	0,47 (0,44/0,52)*	0,25 (0,23/0,26)*
	2 (4–5 дни)	0,43 (0,41/0,45)*	0,22 (0,21/0,23)*
	3 (9–10 дни)	0,34 (0,30/0,36)*#	0,19 (0,18/0,21)*^#
	4 (15–19 дни)	0,25 (0,22/0,27)^#	0,15 (0,14/0,17)^#

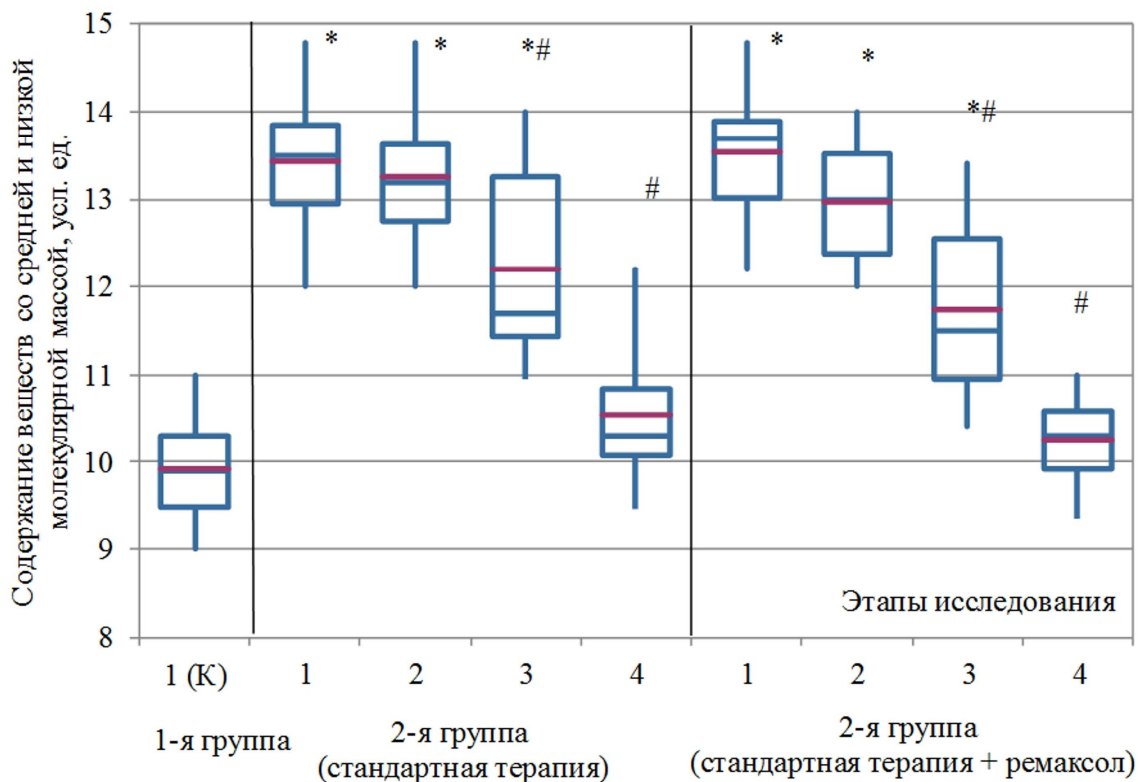
Примечание: \* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя контрольной группы; ^ – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями подгрупп с разными схемами коррекции на соответствующих этапах наблюдения; # – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя соответствующей группы на предыдущем этапе наблюдения. Обозначения показателей: ДК – диеновые конъюгаты; ТК – триеновые конъюгаты. Обозначения групп: 1 – относительно здоровые испытуемые лица; 2А – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов, получающие стандартную терапию; 2В – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов, дополнительно получающие ремаксол.

При этом следует отметить, что содержание данных веществ оставалось по окончании наблюдений на 43–46 % выше нормальных значений, полученных в эритроцитарной взвеси контрольной группы испытуемых лиц. Введение в схему метаболической терапии ремаксола способствовало более глубокому снижению концентрации анализируемых продуктов перекисных модификаций биомолекул. Содержание и диеновых и триеновых конъюгатов к 4-му этапу снижалось до уровня контрольных значений соответствующих показателей.

Эндогенная интоксикация у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов характеризовалась увеличенными относительно контроля



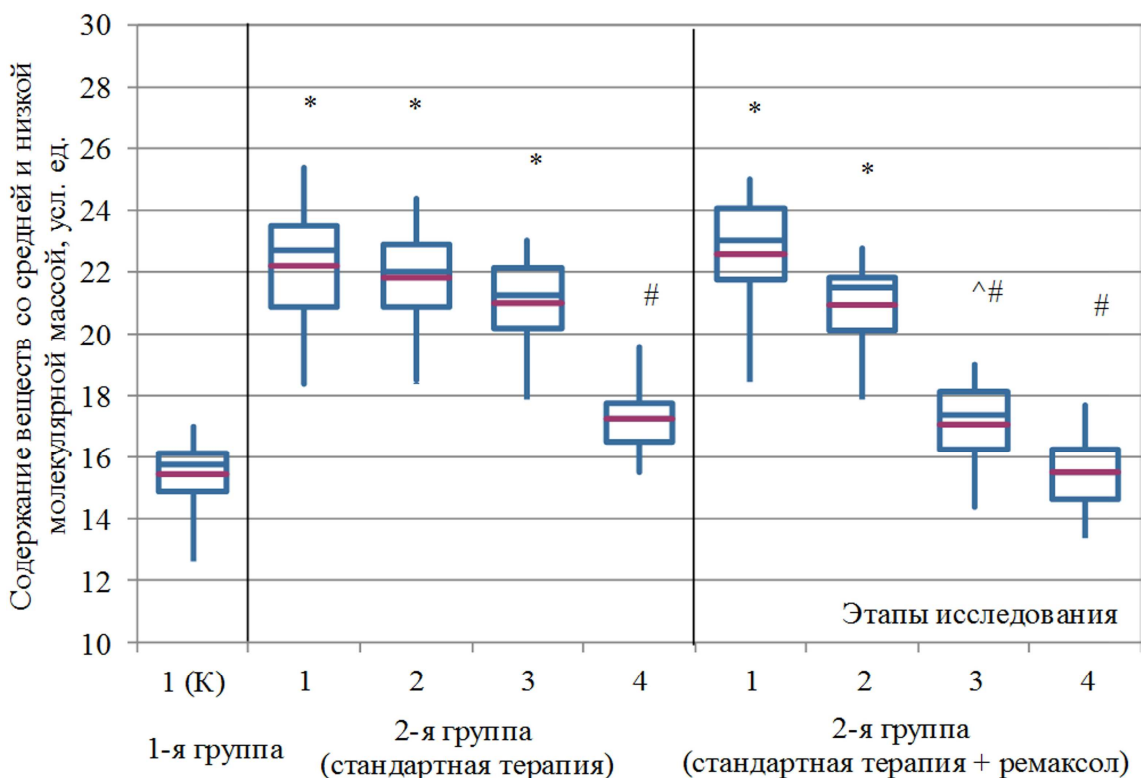
значениями содержания плазменной и эритроцитарной фракций веществ со средней и низкой молекулярной массой на 36–38 % и 44–46 % соответственно. В процессе лечения была выявлена положительная динамика постепенного снижения уровня токсических веществ. В плазме крови больных обеих подгрупп отмечалось снижение уровня токсинов на 3-м этапе исследования – на 13–16 % относительно исходных значений показателя, а на 4-м этапе – на 24–25 %. К 4-му этапу наблюдений уровень плазменной фракции веществ со средней и низкой молекулярной массой достигал контрольных значений. Каких-либо отличий в динамике анализируемого показателя у больных обеих анализируемых подгрупп выявлено не было (рисунок 5.5).



**Рисунок 5.5** – Содержание веществ со средней и низкой молекулярной массой в плазме крови больных с синдромом зависимости от психостимуляторов на фоне метаболической коррекции (Me (Q1–Q3)): \* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя контрольной группы; # – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя соответствующей группы на предыдущем этапе наблюдения.

Обозначения групп: 1 – относительно здоровые испытуемые лица;  
2 – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов

Отличия были зафиксированы в динамике эритроцитарного содержания токсических веществ. В обеих исследуемых подгруппах больных 2-й группы уровень токсических веществ в эритроцитарной взвеси к концу наблюдений достигал контрольных значений, однако, на фоне введения ремаксола данный эффект достигался уже к 3-му этапу лечения, тогда как на фоне стандартной терапии только к 4-му этапу (рисунок 5.6).



**Рисунок 5.6** – Содержание веществ со средней и низкой молекулярной массой в плазме крови больных с синдромом зависимости от психостимуляторов на фоне метаболической коррекции (Me (Q1–Q3)): \* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя контрольной группы; ^ – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями подгрупп с разными схемами коррекции на соответствующих этапах наблюдения; # – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя соответствующей группы на предыдущем этапе наблюдения. Обозначения групп: 1 – относительно здоровые испытуемые лица; 2 – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов

Показатели флуоресценции белков плазмы крови больных обеих подгрупп 2-й группы изменялись одинаковым образом (таблица 5.11).

**Таблица 5.11** – Изменение показателей флуоресценции белков плазмы крови больных с синдромом зависимости от психостимуляторов на фоне метаболической коррекции (Ме (Q1–Q3))

Исследуемые группы	Этапы наблюдения	Исследуемые показатели	
		Флуоресценция триптофанилов, усл. ед. фл.	Флуоресценция АНС, усл. ед. фл.
1 (контрольная группа)		19,8 (18,9/20,4)	70,6 (65,4/75,4)
2А (стандартная терапия)	1 (1-й день)	17,4 (16,6/18,2)*	58,7 (55,2/62,8)*
	2 (4–5 дни)	17,5 (17,0/18,2)*	60,4 (56,8/64,7)*
	3 (9–10 дни)	17,9 (17,2/18,7)*	67,8 (64,7/70,2)#
	4 (15–19 дни)	19,0 (18,3/19,8)#	70,4 (65,5/73,4)
2В (стандартная терапия + ремаксол)	1 (1-й день)	17,5 (16,7/18,8)*	59,3 (56,0/61,2)*
	2 (4–5 дни)	18,0 (17,3/18,8)*	63,1 (59,2/64,9)*
	3 (9–10 дни)	18,1 (17,6/18,8)*	68,2 (66,3/70,4)#
	4 (15–19 дни)	19,2 (18,5/19,7)	71,0 (68,5/74,4)#

Примечание: \* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя контрольной группы; ^ – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) между показателями подгрупп с разными схемами коррекции на соответствующих этапах наблюдения; # – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя соответствующей группы на предыдущем этапе наблюдения. Обозначения показателей: АНС – флуоресцентный зонд 1-анилино-8-нафталинсульфоновая кислота. Обозначения групп: 1 – относительно здоровые испытуемые лица; 2А – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов, получающие стандартную терапию; 2В – больные с синдромом зависимости от психостимуляторов, дополнительно получающие ремаксол.

На исходном этапе, до начала проведения терапевтических мероприятий уровень собственной и зондовой флуоресценции белков плазмы крови был снижен у больных подгрупп 2А и 2В на 12–17 %. В большей степени была снижена интенсивность флуоресценции гидрофобного зонда АНС. В процессе лечения уровень обоих показателей у больных 2-й группы возвращался к нормальным значениям. Уровень собственной флуоресценции триптофанилов белков плазмы крови увеличивался до контрольных значений к 4-му этапу наблюдений, а уровень зондовой флуоресценции увеличивался до значений соответствующего показателя 1-й группы уже к 3-му этапу наблюдений.

Результаты исследований, описанные в 4-й главе, наглядно показали возможность использования гепатопротектора метаболического действия ремаксол для снижения выраженности окислительного стресса и эндогенной интоксикации, а также коррекции цитолитического синдрома и в целом повышения эффективности терапии синдрома зависимости от психостимуляторов. Наиболее значительно эффекты терапии проявились в увеличении показателей системы глутатиона эритроцитарной взвеси, что с учетом важной роли поддержания тиол-дисульфидного гомеостаза в поддержании метаболических функций печени, может являться одним из основных механизмов действия ремаксол при повреждении печени в условиях развития синдрома наркотической зависимости.

## ГЛАВА 6.

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

#### 6.1. Особенности метаболических нарушений у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов

Для анализа особенностей метаболических нарушений у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов или опиоидов был определен комплекс биохимических показателей, включающих параметры углеводного, липидного и белкового обмена, в том числе маркеры, характеризующие поражение печеночной паренхимы, показатели эндогенной интоксикации и окислительного гомеостаза, включая маркеры состояния системы антиоксидантной защиты и окислительного стресса.

В ходе проведенных исследований было установлено, что каких-либо статистически значимых изменений классических показателей обмена веществ, таких как концентрация общего белка, глюкозы, липидный профиль и других, традиционно определяемых в клинико-диагностической практике параметров, не было выявлено у больных с синдромом зависимости от наркотических веществ. Это только подтверждает представления о заболеваниях наркологического профиля, как о заболеваниях, затрагивающих преимущественно психические процессы через влияния на медиаторные системы центральной нервной системы. При этом характерно, что классических обменных нарушений не регистрируется, в случае отсутствия какого-то сопутствующего течения заболевания, характеризующегося нарушениями метаболизма. Сомнительно, что выявленные небольшие изменения обмена билирубина являются функционально значимыми. Выявленные у больных с синдромом зависимости от опиоидов или психостимуляторов нарушения характеризуют несколько лабораторных синдромов: цитолиз гепатоцитов, диспротеинемию, окислительный стресс и

эндогенную интоксикацию. Также следует сразу отметить, что нарушения у больных с синдромом зависимости от опиоидов характеризовались более выраженными изменениями окислительного метаболизма, а у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов были определены более значительные изменения маркеров цитолиза гепатоцитов. Однако общая направленность, а часто и выраженность выявленных метаболических нарушений у больных обеих групп больных наркологического профиля совпадала, что указывает на универсальность механизмов развивающихся патологических процессов.

Оценка выраженности цитолиза гепатоцитов показала наличие нарушений у больных с синдромом зависимости как от психостимуляторов, так и от опиоидов. На цитолиз гепатоцитов косвенно указывало увеличение в 1,5–2 раза в плазме крови таких классических маркеров, как активность aminотрансфераз (АЛТ и АСТ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ). Как известно все эти маркеры являются неспецифическими, но в данном случае нами было установлено преимущественное увеличение активности АСТ и АЛТ у больных обеих изученных групп, тогда как в изменениях активности ГГТ были существенные отличия. Так активность ГГТ у больных 3-й группы ни на одном из этапов исследования статистически значимо не отличалась от значения показателя контрольной группы, тогда как для больных 2-й группы были характерны увеличенные значения рассматриваемого показателя на 1–2 этапах исследования на 42–51 %. Соответственно, значение активности ГГТ у больных с синдромом зависимости от опиоидов было значительно ниже значения аналогичного показателя плазмы крови больных 2-й группы. Рассматривая отличия между показателями активности aminотрансфераз плазмы крови больных с синдромом зависимости от наркотических веществ можно также отметить более низкое значение активности АЛТ на этапе поступления в стационар у больных 3-й групп по сравнению со значением аналогичного показателя 2-й группы. Однако неясно имеет ли это какое-либо

значение, поскольку в ходе терапии разница между показателями активности АЛТ у больных 2-й и 3-й групп нивелировалась. Важным замечанием является отсутствие положительной динамики активности трансаминаз плазмы крови в ходе лечения, что может указывать на недостаточную эффективность традиционной терапии, направленной на коррекцию психических нарушений. В таком случае необходимым является гепатопротекторная терапия, которая в перспективе на фоне реабилитационных мероприятий должна обеспечить более эффективное возвращение к нормальной жизни с нормализацией не только психической, но и соматической составляющей.

Интересные результаты были получены при анализе состава белковых фракций плазм крови больных с синдромом зависимости от психостимуляторов или опиоидов. Общим была тенденция смещения альбуминово-глобулинового коэффициента в сторону преобладания глобулинов в основном за счет фракции  $\gamma$  глобулинов, что вероятнее всего отражает активизацию иммунного ответа на инфекционную патологию, представленную в данном исследовании гепатитами В или С, выявляемыми у 90 % больных 2–3-й групп. Таким образом, доля альбуминовой фракции существенно снижается, однако, не за счет снижения концентрации человеческого сывороточного альбумина, а как раз за счет преимущественного роста концентрации белков глобулинового ряда. Увеличение доли фракций  $\alpha$ -1 и в меньшей степени  $\alpha$ -2 глобулинов было характерно только для больных 3-й группы и связано вероятнее всего с формированием острой воспалительной реакции и продукцией белков «острой фазы воспаления», ассоциированной с патологией печени. Увеличение фракции  $\beta$  глобулинов встречается не так часто. В данном случае можно было бы представить формирование так называемого бетта-гамма блока, как при алкогольном циррозе, поскольку нами было установлено увеличение доли фракций  $\beta$ -1 и  $\beta$ -2 глобулинов на фоне также увеличения

фракции  $\gamma$  глобулинов. При этом не было установлено других классических причин увеличения доли фракции  $\beta$  глобулинов, таких как железодефицитная анемия или обтурационная желтуха. Поэтому мы полагаем, что у больных с синдромом зависимости от наркотических веществ может иметь место небольшое «наложение» или «размазывание» фракций  $\beta$  и  $\gamma$  глобулинов, более характерное для больных 3-й группы, что может также объяснить менее значительное увеличение гамма-глобулиновой фракции по сравнению со значением аналогичного показателя 2-й группы. Суммирование фракций бета-1 и 2, а также гамма глобулинов у больных 2-й и 3-й групп дает одинаковые значения доли такой объединенной белковой фракции. Однако с чем может быть связано такое более значительное размывание глобулиновой фракции у больных с синдромом зависимости от опиоидов, по сравнению с больными с синдромом зависимости от психостимуляторов остается неясным. Важным на наш взгляд является максимальное развитие вышеописанной картины диспротеинемии в процессе лечения, тогда как на этапе поступления в стационар значение альбуминово-глобулинового коэффициента относительно приближено к норме и составляет 1,2–1,4 единицы. Возможно, что в процессе лечения на фоне отмены приема наркотических средств и нейромедиаторного дисбаланса наблюдается гиперактивация защитных систем организма, что сопровождается усилением воспаления и затрудняет нормализацию метаболических нарушений.

Развитие окислительного стресса характеризовалось дисбалансом компонентов системы антиоксидантной защиты на фоне усиления образования продуктов окислительных повреждений биомолекул. В первую очередь нарушение функционального состояния антиоксидантной системы проявлялось снижением значения общей антиоксидантной активности плазмы крови на 23–33 % у больных 2–3-й групп на всех этапах исследования. Данный показатель можно рассматривать как интегральный, поскольку он отражает совокупное содержание в биологической жидкости веществ с



восстановительными свойствами, включая собственно компоненты крови, такие как тиолсодержащие соединения цистеин, глутатион и белки, вещества, поступающие с пищей – аскорбиновую кислоту, флавоноиды и другие витамины, а также вещества, обладающие антиоксидантной активностью, как побочным свойством – билирубин и мочевую кислоту [А.А. Басов и соавт., 2013; И.М. Быков и соавт., 2014]. Последние могут не обладать выраженными антиокислительными свойствами, но ввиду их высокой концентрации в плазме крови они могут вносить существенный вклад в общий защитный потенциал антиоксидантной системы. Низкие значения общей антиоксидантной активности плазмы крови характерны для длительно текущего патологического процесса, ведущего к истощению системы неспецифической защиты организма человека. Глубокое истощение функционального состояния системы антиоксидантной защиты подтверждается также отсутствием положительной динамики анализируемого показателя плазмы крови, при том, что изменения данного показателя обычно являются достаточно амплитудными, зависящими от множества факторов и быстро восстанавливающимися. Снижение только общей антиоксидантной активности в данном случае уже указывает на необходимость коррекции окислительного гомеостаза у больных с наркотической зависимостью.

Считается, что одним из наиболее чувствительных звеньев антиоксидантной системы является ее тиоловое звено, включающее систему глутатиона. Система глутатиона в свою очередь состоит от собственно трипептида глутатиона, представленного окисленной и восстановленной формами, а также ферментами его метаболизма, такими как глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза и другими [И.М. Быков и соавт., 2018; I.M. Bykov et al., 2019]. В настоящем исследовании были проанализированы изменения содержания восстановленной формы глутатиона и активности 2-х обозначенных выше ферментов. В результате

было установлено, что у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов или опиоидов на этапе поступления в стационар концентрация глутатиона снижена на 19–20 % без положительной динамики в процессе лечения у больных 2-й или 3-й групп. Хорошо согласуются между собой данные изменения уровня глутатиона в эритроцитарной взвеси и общей антиоксидантной активности плазмы крови, что указывает на значительные нарушения состояния неферментного звена системы антиоксидантной защиты, требующие метаболической коррекции, поскольку они самостоятельно на фоне традиционной терапии не нормализуются. Также были выявлены изменения ферментного баланса системы тиолового гомеостаза в эритроцитах. Активность глутатионпероксидазы в обеих группах больных была ниже контрольных значений, однако у больных с синдромом зависимости от опиоидов активность данного фермента статистически значимо превышала значение аналогичного показателя 2-й группы. Более того у больных 2-й группы была выявлена отрицательная динамика глутатионпероксидазы в процессе лечения, а у больных 3-й группы активность анализируемого фермента наоборот увеличивалась на 23 % уже на 2-м этапе лечения.

На последнем этапе наблюдения, перед выпиской больных из стационара, активность глутатионпероксидазы эритроцитов больных 3-й группы превышала значение показателя больных с синдромом зависимости от психостимуляторов на 37 %. Активность глутатионредуктазы на этапе поступления больных с синдромом наркотической зависимости в стационар не отличалась от контрольных значений, однако затем в процессе лечения у больных 2-й группы – снижалась в 1,7 раза, а у больных 3-й группы сначала снижалась на 13 % к 3-му этапу, но к 4-му этапу увеличивалась и даже превышала контрольные значения аналогичного показателя на 35 %. Таким образом, мы можем отметить общность снижения функционального состояния системы антиоксидантной защиты у больных с синдромом

зависимости от психостимуляторов или опиоидов, однако некоторое различие механизмов. Достаточно стабильная отрицательная динамика активности ферментов метаболизма глутатиона является, несомненно, негативным фактором, однако позволяет использовать данные параметры как лабораторные критерии для мониторинга течения патологического процесса.

Анализ изменений тиолового гомеостаза плазмы крови также показал снижение защитного потенциала системы антиоксидантной защиты у больных с синдромом зависимости от наркотических веществ. Нарушения состояния тиолового гомеостаза плазмы крови характеризовались сниженными на 18–23 % значениями общего уровня тиоловых групп и слабыми тенденциями их увеличения, что также хорошо согласуется с динамикой общей антиоксидантной активности плазмы крови. Выявленные патобиохимические особенности позволяют с высокой степенью вероятности свидетельствовать в пользу ведущего значения нарушений системы тиолового гомеостаза в развитии окислительного стресса у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов. Перестройки фракций сульфгидрильных групп у больных 2–3-й групп были вполне ожидаемыми, было зафиксировано увеличение содержания легкодоступных SH-групп на фоне снижения содержания труднодоступных. Чаще всего такие модификации объясняются конформационными изменениями белков плазмы крови, вследствие окислительных модификаций или связывании с токсическими веществами. При этом частично экранированные пептидными цепями белков тиоловые группы выворачиваются наружу, что делает их доступными для реагентов, в том числе использующейся для определения дитиобиснитробензойной кислоте или окислителям, действующим *in vivo*, что может вести к прогрессированию повреждения биомолекулы [К.А. Попов и соавт., 2017].

Проще сравнивать изменения баланса фракций тиоловых групп анализируя коэффициент их соотношения, который закономерно был

увеличен у больных обеих изученных групп на всех этапах исследования в 2,3–5,1 раза. При этом положительная динамика была выявлена только у больных 2-й группы, у которых рассматриваемый коэффициент снижался на 2-м этапе исследования на 53 %. У больных 3-й группы соотношение тиоловых групп к 3-му этапу снижалось, однако затем снова возрастало до исходных значений.

Это может указывать на нестабильность функционального состояния системы антиоксидантной защиты. Интересным показателем является окисляемость тиоловых групп плазмы крови, характеризующая их чувствительность к действию окислителей, в том числе пероксида водорода. Этот показатель зависит в целом от состояния антиоксидантной системы и может обозначаться как общая антиперекисная активность плазмы крови, так как в качестве окислителя чаще всего используют пероксид водорода. Рассмотрение изменений данного показателя указало на преимущественно более высокие значения у больных с синдромом зависимости от опиоидов, у которых уровень окисляемости SH-групп плазмы крови на всех этапах превышал контрольные значения в 1,5–1,8 раза. Расчет интегрального показателя, учитывающего изменения соотношений фракций тиоловых групп и их окисляемость показало увеличенные его значения в 10–15 раз на всех этапах исследования. Главной особенностью на наш взгляд является высокая амплитудность изменений данного параметра, что затрудняет его использование в качестве маркера для мониторинга состояния больных с синдромом зависимости от наркотических веществ.

Оценка состояния ферментов антирадикальной защиты – супероксиддисмутазы и каталазы также показала наличие нарушений, в первую очередь характеризующихся снижением активности первого фермента и увеличением второго. У больных обеих групп были выявлены сходные характеристики на этапе до начала лечения и похожая динамика в процессе лечения. Хотя существенных изменений активности

рассматриваемых ферментов в ходе терапии выявлено не было. Активность супероксиддисмутазы оставалась низкой, а активность каталазы также превышала контрольные значения на 29–51 % на последнем этапе наблюдений. Зафиксированные изменения баланса ферментов первых двух линий антирадикальной защиты характерны для гиперпродукции пероксида водорода, который является субстратом и положительным эффектором для каталазы [И.И. Павлюченко и соавт., 2006; M.I. Vykov, A.A. Basov, 2015]. При этом разлагающийся пероксид вновь образует кислород, что может быть значимым при гипоксических состояниях, поскольку позволяет возвращать продукты неполного восстановления кислорода в дыхательную цепь.

Гипоксические состояния в свою очередь могут быть характерными для лиц, злоупотребляющих опиоидами, которые обладают выраженным угнетающим действием на дыхательный центр, что часто сочетается с бронхолегочной патологией у данной категории больных. Однако в нашем исследовании не было выявлено каких-либо значимых отличий активности супероксиддисмутазы и каталазы у больных 2-й или 3-й групп, что может указывать или на принципиально другой генез анализируемых изменений или на наличие гипоксических явлений и у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов. Нам представляется вполне вероятным второе объяснение, ввиду того, что гипоксия является типовым патологическим процессом и развивается вследствие действия разных причинных факторов. Так действие психостимуляторов может стимулировать повышенное потребление кислорода центральной нервной системой, что может сопровождаться относительной гипоксией на фоне высокой потребности в кислороде.

Суждение о развитии окислительного стресса неполноценно без определения окислительных повреждений биомолекул. Вместе с оценкой состояния системы антиоксидантной защиты это может подробнее характеризовать процесс, обозначить его как компенсированный или

декомпенсированный. Так на фоне снижения защитного потенциала различных звеньев системы неспецифической резистентности организма может не происходить избыточного накопления продуктов свободнорадикальных модификаций, что будет свидетельствовать только о низкой интенсивности окислительного метаболизма вследствие разных причин, но не о развитии оксидативного стресса [I.M. Vykov et al., 2017; I.M. Vykov et al., 2018]. В настоящем исследовании были получены другие результаты. Исследование уровня ТБК-реактивных продуктов в эритроцитарной взвеси показало увеличенные их концентрации на всех этапах наблюдений у больных 2–3-й групп без какой-либо динамики в процессе терапии по традиционным схемам. При этом были выявлены отличия в выраженности изменений между группами больных. У больных с синдромом зависимости от опиоидов уровень ТБК-реактивных продуктов был выше на 26–53 % практически на всех этапах исследования по сравнению со значениями соответствующих показателей больных 2-й группы. Это однозначно характеризует более высокую интенсивность окислительных повреждений биополимеров у больных 3-й группы. А отсутствие динамики вновь доказывает необходимость антиоксидантной коррекции.

Содержание промежуточных продуктов перекисного окисления липидов – диеновых и триеновых конъюгатов в плазме крови также было увеличено на всех этапах исследования у больных с синдромом зависимости от опиоидов или психостимуляторов. Однако в данном случае была определена положительная динамика снижения рассматриваемых показателей. Так к 4-му этапу наблюдений уровень диеновых конъюгатов снижался в плазме крови обеих групп больных на 25–29 % относительно исходных значений, а уровень триеновых конъюгатов – на 8–17 %. При этом содержание промежуточных продуктов перекисного окисления липидов оставалось увеличенным относительно контрольных значений. Большая

выраженность окислительных нарушений у больных 3-й группы в данном случае также подтверждена более высоким содержанием диеновых конъюгатов на 2–4-м этапах лечения в сравнении со значением показателей 2-й группы. Увеличенное содержание данных веществ может обеспечивать постепенное образование конечных продуктов – ТБК-реактивных веществ, включая малоновый диальдегид, поэтому не наблюдается снижения их концентрации. Это обуславливает необходимость ускорения снижения интенсивности свободнорадикальных процессов, для чего может быть использована антиоксидантная терапия.

Общий уровень эндогенной интоксикации характеризовался накоплением в плазме крови и сорбции на мембранах эритроцитов широкого спектра веществ со средней и низкой молекулярной массой, к которым относится большая часть токсических веществ, в частности продуктов деградации белков и пептидов. В биологических жидкостях обеих групп больных содержание токсических веществ эндогенной природы значительно превышало контрольные значения соответствующих показателей. Так на этапе поступления в стационар, до начала проведения лечебных мероприятий, уровень плазменной фракции веществ со средней и низкой молекулярной массой был увеличен на 36–41 %, а в эритроцитарной взвеси – на 44–52 %. На ранних этапах развития эндогенной интоксикации за счет сорбции токсических веществ на мембранах происходит в основном увеличение их эритроцитарной фракции. Поэтому повышенное содержание веществ со средней и низкой молекулярной массой и в плазме и в эритроцитах свидетельствует уже о несостоятельности резервного потенциала функциональной системы детоксикации и значительной выраженности эндотоксикоза, требующего коррекции [S.S. Dzhimak et al., 2015]. В ходе проведения терапии по традиционным схемам уровень плазменной фракции токсинов снижался до контрольных значений в обеих группах больных на 4-м этапе лечения, хотя статистически значимые

изменения были зафиксированы уже на 3-м этапе наблюдений. Уровень эритроцитарной фракции исследуемого показателя также снижался в ходе лечения, однако, в меньшей степени, чем показатель плазмы крови. Это обусловлено вышеуказанными особенностями распределения веществ со средней и низкой молекулярной массой между плазмой и форменными элементами крови.

В качестве показателей, характеризующих состояние эндогенной интоксикации, можно рассматривать интенсивность собственной или зондовой флуоресценции белков плазмы крови. Интенсивность в случае собственной флуоресценции находится в зависимости от окружения остатков триптофана, в значительно меньшей степени от других ароматических аминокислот, а в случае зондовой – от места связывания зонда и его окружения. Конформационные перестройки белков, происходящие при их окислительных модификациях или связывании с низкомолекулярными веществами, приводят к изменению молекулярного окружения функциональных групп и целых аминокислотных остатков в полипептидной цепи, что должно отражаться на показателях флуоресценции. Действительно интенсивность как собственной, так и зондовой флуоресценции была снижена на исходном этапе наблюдений у больных с синдромом наркотической зависимости на 12–20 % относительно контрольных цифр. Каких либо особенностей рассматриваемых показателей у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов или опиоидов выявлено не было. В процессе лечения интенсивность флуоресценции триптофанилов белков плазмы крови или зонда увеличивалась до контрольных значений к 3-му или 4-му этапам.

Таким образом, в ходе проведенных исследований был определен комплекс патобиохимических изменений у больных с синдромом зависимости от опиоидов или психостимуляторов, проявляющийся синдромом цитолиза гепатоцитов, диспротеинемией, окислительным



стрессом и эндогенной интоксикацией. Общая выраженность выявленных метаболических нарушений существенно не отличалась у больных 2-й или 3-й группы. Однако имелись определенные особенности. Так у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов были определены более выраженные изменения маркеров цитолиза в плазме крови, а у больных с синдромом зависимости от опиоидов были определены более высокие значения маркеров окислительного стресса. На фоне одинаково сниженных значений общей антиоксидантной активности, содержания глутатиона эритроцитов и тиоловых групп плазмы крови, имелись также отличия в функциональном состоянии разных звеньев системы антиоксидантной защиты. Так у больных 2-й группы преимущественно были определены нарушения системы глутатиона, а именно статистически значимо более низкие значения активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в процессе лечения по сравнению со значениями соответствующих показателей 3-й группы. В тоже время у больных с синдромом зависимости от опиоидов регистрировались более выраженные нарушения функционального состояния тиолового звена плазмы крови. Выявленные особенности свидетельствуют о необходимости дифференцированного подхода к лабораторной диагностике и мониторингу состояния больных с синдромом зависимости от различных наркотических веществ.

## **6.2. Оценка эффективности метаболической коррекции патобиохимических изменений у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов**

Выявленные патобиохимические изменения, описанные в предыдущем разделе, свидетельствуют о необходимости метаболической коррекции гепатопротекторной или антиоксидантной направленности действия. Одним из современных средств для метаболической коррекции является ремаксол (НТФФ «Полисан»). Это препарат преимущественно энерготропный,

поскольку содержит субстраты и коферменты энергетического обмена. Обычно данный препарат позиционируется как гепатопротекторный, хотя конечно не может обладать тропностью действия к какому-то определенному органу. Однако, учитывая ведущую роль печени в обмене веществ, действие на ее метаболизм в условиях патологического процесса проявляется наиболее значительно. Также данный препарат можно считать косвенным антиоксидантом, поскольку ключевое место образования активных форм кислорода – утечка электронов из дыхательной цепи, поэтому нормализация энергообмена может способствовать снижению интенсивности окислительных процессов [А.В. Смирнов и соавт., 2014; В.А. Доровских и соавт., 2015].

Исследование маркеров цитолиза гепатоцитов у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов на фоне введения ремаксола показало возможности снижения выраженности повреждения печени. Отличий в активности ГГТ не было выявлено, но активность данного фермента и в подгруппе сравнения, больные которой находились на стандартной схеме лечения, также достаточно быстро снижалась до уровня контроля. Однако активность аминотрансфераз, АЛТ и АСТ, которая оставалась повышенной на протяжении всего исследования подгруппы сравнения, на фоне введения ремаксола статистически значимо снижалась к 4-му этапу лечения, достигая уровня значений соответствующих показателей группы практически здоровых испытуемых лиц. Снижение уровня классических маркеров цитолиза гепатоцитов является лучшим подтверждением эффективности введения ремаксола в схему метаболической терапии, подтверждает его гепатопротекторную активность и необходимость включения его в схему комплексного лечения больных с синдромом зависимости от психостимуляторов.

Существенных изменений показателей обмена белков, жиров или углеводов не было выявлено на фоне введения ремаксола, как и без его

использования у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов. Также не выявлено особенностей изменений обмена билирубина или нарушений белоксинтезирующей функции печени, поскольку уровень человеческого сывороточного альбумина не отличался от контрольных значений аналогичного показателя.

Изменение показателей белкового состава плазмы крови на фоне введения больным 2-й группы ремаксола были не такими значительными в сравнении с подгруппой больных 2А. Также отмечалось увеличение в процессе лечения доли гамма-глобулинов при снижении доли альбуминовой фракции. На всех этапах наблюдений также фиксировались увеличенные значения доли бетта-1 глобулинов. Данные изменения, как уже указывали ранее, вероятнее всего связаны с активацией защитных систем организма, в том числе иммунной системы и продукции иммуноглобулинов, относящихся к  $\gamma$  глобулиновой фракции белков плазмы крови. На фоне введения ремаксола не отмечалось резких перестроек белковых фракций, а альбумины оставались преобладающими белками плазмы крови. Выявленные тенденции свидетельствуют о снижении активности воспалительной реакции у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов на фоне метаболической терапии.

Наиболее подробно изученное состояние системы прооксиданты-антиоксиданты показало частичную нормализацию окислительного гомеостаза на фоне введения в схему комплексной терапии ремаксола. Так общая антиоксидантная активность в плазме крови больных подгруппы 2В имела тенденцию к увеличению на последнем этапе исследования, в отличие от подгруппы больных, получавших стандартную терапию. Тем не менее, данный показатель оставался низким – на 18 % ниже контрольных значений, что может свидетельствовать о тяжести нарушений антиоксидантного баланса у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов или о необходимости использования прямых антиоксидантных средств для метаболической коррекции.

Изменения функционального состояния системы глутатиона эритроцитов, наиболее выраженные в группе больных с синдромом зависимости от психостимуляторов, имели тенденцию к увеличению на фоне коррекции с использованием ремаксола. Наиболее значительны были изменения концентрации глутатиона в эритроцитарной взвеси – увеличение его содержания до уровня значения соответствующего показателя контрольной группы – лучшее свидетельство нормализации тиолового гомеостаза. Также эффективность метаболической поддержки на фоне введения ремаксола подтверждена высокими значениями активности ферментов – глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы. Таким образом, у больных 2-й группы, у которых нарушения системы глутатиона были обозначены как ключевые в общей картине нарушений прооксидантно-антиоксидантного баланса, введение ремаксола способствовало практически полному восстановлению нормальных значений показателей тиолового гомеостаза эритроцитарной взвеси. Высокая чувствительность показателей системы глутатиона к изменениям в ходе лечения позволяет рекомендовать использование их определения для мониторинга эффективности терапии.

В плазме крови такого значительного эффекта, характеризующего полное восстановление нормального состояния показателей тиолового гомеостаза, выявлено не было. Однако общие тенденции были также направлены на увеличение содержания общих тиоловых групп и перераспределение фракции легко-/труднодоступных SH-групп в сторону увеличения доли последних. В частности на последнем этапе лечения уровень труднодоступных тиоловых групп в плазме крови больных подгруппы 2В превышал значение аналогичного показателя подгруппы 2А на 47 %, а коэффициент соотношения разных фракций сульфгидрильных групп был ниже на 30 %. Отсутствовал у больных подгруппы 2В неожиданный рост показателя окисляемости тиоловых групп на 4-м этапе исследования, что вместе со снижением соотношения легко-/

труднодоступных SH-групп способствовало и плавному снижению интегрального показателя состояния тиоловых групп белков плазмы крови. Однако в отличие от показателей системы глутатиона эритроцитарной взвеси нормализация параметров тиолового гомеостаза плазмы крови была неполной. Уровень практически всех вышеописанных показателей отличался от контрольных значений соответствующих показателей даже на последнем этапе наблюдения.

Особенностей изменений активности супероксиддисмутазы или каталазы на фоне метаболической терапии выявлено не было. Нарушение баланса ферментов первых двух линий антиоксидантной защиты оказалось более стабильным и характерным для больных с синдромом зависимости не только от психостимуляторов, но и от опиоидов. Это указывает на необходимость более продолжительной коррекции окислительного гомеостаза и более длительного наблюдения за исследуемой группой больных. Учитывая асоциальность больных с синдромом зависимости от наркотических веществ ожидать полного восстановления прооксидантно-антиоксидантно баланса не приходится, однако все же следует учитывать в периоде реабилитации необходимость дополнительной антиоксидантной терапии на фоне лабораторного мониторинга таких показателей как общая антиоксидантная активность, уровень общих тиоловых групп плазмы крови, активность супероксиддисмутазы и каталазы.

Изменение уровня содержания продуктов окислительных повреждений биомолекул у больных на фоне терапии с использованием ремаксола также не сопровождалось снижением их концентрации до уровня контрольной группы. В первую очередь это касается уровня конечных продуктов окислительных модификаций биомолекул, определяемых в исследовании как ТБК-реактивные продукты. Содержание этих веществ не отличалось ни на одном из этапов у больных подгрупп 2А или 2В. Это свидетельствует о высокой устойчивости данного показателя, связанной со стабильностью

данных веществ и медленным их выведением, так как на фоне нормализации состояния системы антиоксидантной защиты и частичного снижения концентрации промежуточных продуктов окисления биополимеров следовало бы ожидать и уменьшения уровня ТБК-реактивных продуктов. Как было замечено, наблюдалось у больных подгруппы 2В на фоне терапии с использованием ремаксола снижение уровня диеновых и триеновых конъюгатов до уровня контрольных значений к 4-му этапу исследования, что, несомненно, подтверждает эффективность проводимой метаболической коррекции.

Учитывая направленность действия и инфузионный способ введения ремаксола можно было бы ожидать выраженного его влияния на состояние эндогенной интоксикации у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов. Более быстрой динамики восстановления уровня плазменной фракции веществ со средней и низкой молекулярной массой не было выявлено, но данный показатель и в группе сравнения достаточно эффективно снижался в ходе стандартной терапии. А содержание токсинов эндогенной природы в эритроцитарной взвеси снижалось на фоне введения ремаксола уже к 3-му этапу исследования до уровня контрольного значения аналогичного показателя. Особенностей изменений флуоресценции выявлено не было. Однако, учитывая даже только лучшую динамику снижения уровня токсических веществ в эритроцитарной взвеси можно сделать вывод о наличии дезинтоксикационных свойств у исследуемого лекарственного препарата.

Таким образом, результаты исследования эффективности метаболической коррекции патобиохимических изменений у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов показали возможность снижения уровня цитолиза гепатоцитов, частичной нормализации прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса и снижения уровня эндогенной интоксикации.

## ГЛАВА 7.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время, несмотря на обширный комплекс мер по борьбе с употреблением наркотических веществ, в мире наблюдаются неблагоприятные тенденции распространенности патологии, связанной с развитием зависимости от психоактивных веществ [Н.Н. Иванец и соавт., 2010; В.А. Коршунов и соавт., 2016; А.Ю. Абрамов, 2017]. В мировом масштабе уровень потребления наркотиков остается высоким: в 2010 году запрещенные вещества хотя бы раз попробовали до 272 миллионов человек, или около шести процентов населения Земли в возрасте от 15 до 64 лет [World Drug Report, 2015]. В Краснодарском крае в последнее десятилетие увеличилась доля потребителей психостимуляторов среди зарегистрированных больных наркоманией. Результаты анализа эпидемиологической ситуации в Краснодарском крае демонстрируют в целом позитивную динамику заболеваемости, обусловленной приемом наркотических средств, но в тоже время свидетельствуют о возникшей в последние годы крайне опасной тенденции нарастания среди молодежи и наиболее активной части населения частоты потребления синтетических наркотических препаратов из группы психостимуляторов.

Частота потребления психостимуляторов среди впервые выявляемой наркопатологии на протяжении первых 10 лет XXI века имела устойчивую тенденцию к снижению, однако с 2010 г. в крае начался стремительный, достоверно значимый, рост заболеваемости данной патологией, и уже в 2018 г. он достиг уровня 1,2 ‰. Резкий подъем уровня заболеваемости привел к более чем 11 кратному росту доли психостимуляторов в структуре впервые выявляемой наркотической патологии (с 2,5 % до 28,5 % на протяжении исследуемого периода,  $p < 0,001$ ). Все это привело к тому, что, если исключить полинаркоманию, наркотическая зависимость от

психостимуляторов вышла на первое место в структуре впервые регистрируемой заболеваемости наркоманией в Краснодарском крае. При этом необходимо также констатировать сохранение на высоких значениях удельного веса опиатной наркотической зависимости (27,8 %) в структуре впервые выявляемых случаев наркомании в регионе. Это явление во многом обусловлено появлением и массовым потреблением в Краснодарском крае синтетических наркотических веществ из группы амфетаминов.

Вышеизложенное требует не только продолжения дальнейшего мониторинга наркологической ситуации, а также глубокого биохимического изучения проблемы злоупотребления новыми видами психостимуляторов. Это касается как вопросов метаболизма этих веществ, так и разработки методов лабораторной диагностики оценки тяжести состояния больных, способов патогенетической коррекции. На фоне хронической интоксикации психоактивными веществами в организме формируется ряд метаболических изменений, таких как дисбаланс нейромедиаторного обмена, интенсификация свободнорадикального окисления и эндогенная интоксикация [J.N. Khalsa et al., 2008; В.О. Молочников и соавт., 2013]. Однако большинство исследований посвящено изучению роли дисбаланса в прооксидантно-антиоксидантной системе при опийных и героиновых наркоманиях, тогда как исследований особенностей метаболизма у лиц, зависимых от психостимуляторов практически не встречается [В.В. Внуков и соавт., 2007; В.К. Абдуллаева и соавт., 2015; М.А. Шатырко и соавт., 2015].

В связи с вышеизложенным целью исследования была сравнительная характеристика особенностей метаболизма у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов, а также обоснование проведения метаболической терапии с целью коррекции патобиохимических изменений. Одним из эффективных средств энерготропной метаболической направленности действия является ремаксол (НТФФ «Полисан», Россия). Так как данный препарат чаще всего используется в качестве



гепатопротекторного средства, с учетом повреждения печени у больных наркологического профиля его использование патогенетически обосновано у лиц с синдромом зависимости от психостимуляторов [В.В. Стельмах и соавт., 2015; А.Г. Гофман, П.А. Понизовский, 2018]. Поэтому для коррекции метаболических нарушений у больных 2-й группы было предложено использование ремаксолола дополнительно к стандартной терапии.

Исследование проведено с участием 20-ти относительно здоровых испытуемых лиц и 60-ти больных, включая больных с синдромом зависимости от психостимуляторов ( $n = 38$ ) и с синдромом зависимости от опиоидов ( $n = 22$ ). Больные с синдромом зависимости от психостимуляторов методом простой рандомизации были разделены на 2 подгруппы: подгруппа А ( $n = 19$ ), больные которой получали стандартную терапию; подгруппа В ( $n = 19$ ) больные которой дополнительно к стандартной схеме коррекции получали ремаксол. В процессе лечения больных производили 4 забора крови: на момент поступления в стационар (1 этап), в 4–5 дни исследования (2 этап), в 9-10 дни исследования (3 этап исследования) и в 15–19 дни исследования (4 этап), непосредственно перед выпиской больных из стационара. Для комплексной лабораторной характеристики биохимических нарушений у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов определяли показатели состояния обмена белков, жиров, углеводов, маркеры цитолитического синдрома, состояния прооксидантно-антиоксидантной системы и эндогенной интоксикации.

Для оценки повреждения печени у больных с синдромом зависимости от наркотических веществ определяли такие классические лабораторные показатели как активность аминотрансфераз и гамма-глутамилтранспептидазы. В результате проведенных исследований было установлено, что на этапе поступления больных в стационар активность АЛТ была увеличена у больных 2-й группы на 62 %, активность АСТ – на 47 %, активность ГГТ – на 51 %. Для больных 3-й группы были характерны несколько меньшие значения

рассматриваемых показателей. В ходе проведения стандартной терапии активность АЛТ и АСТ в плазме крови испытуемых лиц 2-й группы оставалась высокой, на уровне 45–50 ед/л без положительной динамики к снижению. В тоже время для больных 3-й группы были характерны изменения, направленные на снижение активности АСТ и ГГТ в ходе проведения лечения. Активность АСТ плазмы крови больных с синдромом зависимости от опиоидов, увеличенная на 1–2 этапах на 68–92 %, на 3–4-м этапах постепенно снижалась, достигая к окончанию наблюдений контрольных цифр. Отсутствие положительной динамики активности трансаминаз плазмы крови у больных 2-й группы в ходе лечения может указывать на недостаточную эффективность традиционной терапии, направленной на коррекцию психических нарушений. В этом случае необходимым является гепатопротекторная коррекция, которая в перспективе на фоне реабилитационных мероприятий должна обеспечить более эффективное возвращение к нормальной жизни с нормализацией не только психической, но и соматической составляющей болезни. В результате проведенных исследований было показано, что у больных 2-й группы на фоне метаболической терапии к 4-му этапу лечения активность АЛТ снижалась на 28 %, а активность АСТ – на 38 %, до уровня значений соответствующих показателей группы практически здоровых испытуемых лиц. Снижение уровня классических маркеров цитолиза гепатоцитов является лучшим подтверждением эффективности введения ремаксолола в схему метаболической терапии, подтверждает его гепатопротекторную активность и необходимость включения его в схему комплексного лечения больных с синдромом зависимости от психостимуляторов.

В ходе проведенных исследований были выявлены нарушения состава белковых фракций в плазме крови больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов. Наиболее значительны были изменения альбумина,  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулинов. Медианное значение альбуминово-глобулинового коэффициента у испытуемых контрольной группы составляло

1,6 ед., у больных 2-й группы на 1-м этапе – 1,4 ед., а на 4-м этапе лечения – 0,84 ед. Для больных 3-й группы были характерны похожие изменения, но с более выраженным снижением доли альбуминовой фракции уже на 2-м этапе исследования, а фракция  $\gamma$ -глобулинов была увеличена на 25 % уже на этапе поступления в стационар. Увеличение доли глобулинов вероятнее всего отражает активизацию иммунного ответа на инфекционную патологию, представленную в данном исследовании гепатитами В или С, выявляемыми у 90 % больных 2-3-й групп.

Таким образом, доля альбуминовой фракции существенно снижается не за счет нарушения белоксинтезирующей функции печени и снижения концентрации человеческого сывороточного альбумина, а как раз за счет преимущественного роста концентрации белков глобулинового ряда. Важной особенностью больных 3-й группы было существенное увеличение доли фракции  $\beta$ -2 глобулинов на 2-м этапе на 26 %, а на 3-м этапе – на 53 %. Альбуминово-глобулиновый коэффициент также смещался и составил на 4-м этапе 0,87 ед., но смещение происходило за счет несколько иного характера изменений состава глобулинов. Увеличение доли фракций  $\alpha$ -1 и в меньшей степени  $\alpha$ -2 глобулинов было характерно только для больных 3-й группы и связано вероятнее всего с формированием острой воспалительной реакции и продукцией белков «острой фазы воспаления», ассоциированной с патологией печени. Важным также на наш взгляд являлось максимальное развитие вышеописанной картины диспротеинемии в процессе лечения, тогда как на этапе поступления в стационар значение альбуминово-глобулинового коэффициента было относительно приближено к норме и составляло 1,2–1,4 единицы.

Возможно, что в процессе лечения на фоне отмены приема наркотических средств и нейромедиаторного дисбаланса наблюдается гиперактивация защитных систем организма, что сопровождается усилением воспаления и затрудняет нормализацию метаболических нарушений.

Нарушения состава белковых фракций в плазме крови больных с синдромом зависимости от психостимуляторов частично нормализовались на фоне введения ремаксолола в схему лечения. Так альбуминово-глобулиновый коэффициент на 4-м этапе лечения у больных подгруппы 2В – 1,18 ед., таким образом, уже наблюдалось относительное преобладание альбуминовой фракции. Выявленные тенденции свидетельствуют о снижении активности воспалительной реакции у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов на фоне метаболической терапии.

Исследование состояния баланса прооксидантно-антиоксидантной системы включало оценку показателей общей антиоксидантной активности, концентрации глутатиона, активности ферментов метаболизма глутатиона, активности каталазы и супероксиддисмутазы, уровня тиоловых групп плазмы крови. Оценка общей антиоксидантной активности плазмы крови железом-восстанавливающим методом показала сниженные ее значения на 29 % у больных с синдромом зависимости от опиоидов и психостимуляторов без тенденции к увеличению в процессе стандартной терапии. Низкие значения общей антиоксидантной активности плазмы крови характерны для длительно текущего патологического процесса, ведущего к истощению системы неспецифической защиты организма человека. Глубокое истощение функционального состояния системы антиоксидантной защиты подтверждалось также отсутствием положительной динамики анализируемого показателя плазмы крови, при том, что изменения данного параметра обычно являются достаточно амплитудными, зависящими от множества факторов и быстро восстанавливающимися.

Снижение только общей антиоксидантной активности в данном случае уже указывает на необходимость коррекции окислительного гомеостаза у больных с наркотической зависимостью. Введение в схему коррекции энерготропного препарата ремаксолола не внесло каких-либо значительных изменений в состояние антиоксидантного баланса на первых 3-х этапах

наблюдений, однако способствовало статистически значимому увеличению рассматриваемого показателя на 4-м этапе, на котором уровень общей антиоксидантной активности плазмы крови больных подгруппы 2В был увеличен на 15 % относительно исходных значений. Тем не менее, данный показатель оставался низким – на 18 % ниже контрольных значений, что может свидетельствовать о тяжести нарушений антиоксидантного баланса у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов или о необходимости использования прямых антиоксидантных средств (альфа-токоферол, липоевая кислота, глутатион и др.) для метаболической коррекции.

Считается, что одним из наиболее чувствительных звеньев антиоксидантной системы является ее тиоловое звено, включающее систему глутатиона. Изменение показателей состояния системы глутатиона были более динамичными. Отличий между исходными значениями показателей 2-й и 3-й групп не было зафиксировано. Содержание восстановленной формы глутатиона было снижено на 19–20 %, а активность глутатионпероксидазы была снижена на 25–35 % относительно контрольных значений. В ходе проведения лечения по стандартной схеме активность глутатионпероксидазы эритроцитарной взвеси больных с синдромом зависимости от психостимуляторов оставалась не только низкой, но и имела тенденцию к дальнейшему уменьшению на 37–40 % на последующих этапах. Для больных 3-й группы была характерна обратная тенденция, активность глутатионпероксидазы к 4-му этапу возросла на 34 % относительно исходных значений. Активность глутатионредуктазы у больных 2-й группы, исходно не отличающаяся от значений показателя практически здоровых испытуемых лиц, имела тенденцию к постепенному снижению в процессе терапии на 10 %, 15 % и 42 % на 2, 3 и 4-м этапах наблюдений соответственно. На 3–4-м этапах исследования содержание восстановленной формы глутатиона в эритроцитах больных 2-й группы снижалось еще более

значительно – до значений на 33 % ниже контроля. Активность глутатионредуктазы эритроцитарной взвеси больных с синдромом зависимости от опиоидов оставалась в пределах контрольных значений на протяжении всего исследования, а концентрация глутатиона была сниженной, но поддерживалась на уровне исходных значений данного показателя.

Достаточно стабильная отрицательная динамика активности ферментов метаболизма глутатиона у больных 2-й группы является, несомненно, негативным фактором, однако позволяет использовать данные параметры как лабораторные критерии для мониторинга течения патологического процесса. Интересно, что хорошо согласовались между собой данные изменения уровня глутатиона в эритроцитарной взвеси и общей антиоксидантной активности плазмы крови, что указывает на значительные нарушения состояния неферментного звена системы антиоксидантной защиты, требующие метаболической коррекции, поскольку они самостоятельно на фоне традиционной терапии не нормализовались. Нарушения в системе глутатиона эритроцитов больных 2-й группы удалось в значительной степени скорректировать введением ремаксола. Так активность глутатионредуктазы у больных подгруппы 2В на фоне введения ремаксола поддерживалась на уровне соответствующем контрольному показателю. Концентрация восстановленного глутатиона, сниженная на 30–33 % на 3–4 этапах наблюдения в эритроцитах больных с синдромом зависимости от психостимуляторов, получавших стандартную терапию, у больных подгруппы 2В на аналогичных этапах лечения была увеличена до уровня значения соответствующего показателя контрольной группы, что является лучшим свидетельством нормализации тиолового гомеостаза.

Показатели тиолового гомеостаза плазмы крови также указывали на дисбаланс системы антиоксидантной защиты. Выявленные патобиохимические особенности позволяют с высокой степенью вероятности

свидетельствовать в пользу ведущего значения нарушений системы тиолового гомеостаза в развитии окислительного стресса у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов. Суммарное содержание тиоловых групп в плазме крови больных 2–3-й групп на исходном этапе было снижено на 18–23 %. При этом увеличение данного показателя в ходе лечения по стандартной схеме происходило незначительными темпами. Наглядно проследить за изменениями фракций тиоловых групп плазмы крови можно оценивая соотношения легко-/труднодоступных сульфгидрильных групп, которые изменялись схожим образом у больных 2–3-й групп.

Данный коэффициент был увеличен в 3–5 раз. Чаще всего такие перестройки объясняются конформационными изменениями белков плазмы крови, вследствие окислительных модификаций или связывании с токсическими веществами. При этом частично экранированные пептидными цепями белков тиоловые группы выворачиваются наружу, что делает их доступными для реагентов, в том числе использующейся для определения дитиобиснитробензойной кислоте или окислителям, действующим *in vivo*, что может вести к прогрессированию повреждения биомолекулы. Показатель окисляемости тиоловых групп плазмы крови изменялся от исходно нормальных значений у больных 2-й группы до увеличенного на 60 % на 4-м этапе наблюдения.

Для больных с синдромом зависимости от опиоидов была характерна высокая чувствительность SH-групп к действию низких концентраций пероксида водорода – уровень окисляемости тиоловых групп превышал контрольные значения на 62–77 %. На фоне введения больным 2-й группы ремаксола в составе комплексной терапии отмечалась более быстрая нормализация показателей анализируемого звена антиоксидантной системы. В первую очередь это проявлялось увеличенным на 6–10 % содержанием общих тиоловых групп в плазме крови больных подгруппы 2В, относительно

значений показателей больных, получавших стандартное лечение, на соответствующих этапах. Изменение интегральных показателей состояния тиолового звена антиоксидантной системы плазмы крови также указывало на эффективность метаболической коррекции с использованием ремаксола. На 3–4 этапах наблюдения уровень коэффициента соотношения легко-/труднодоступных SH-групп у больных подгруппы 2В был ниже соответствующих значений показателей подгруппы 2А в 1,4 раза. Интегральный коэффициент, учитывающий и соотношение фракций и окисляемость тиоловых групп, снижался у больных подгруппы 2В к 4-му этапу в 2,2 раза с промежуточным снижением на 2–3-м этапах в 1,5 раза. Для больных подгруппы 2А не была характерна какая-либо динамика статистически значимых изменений данного коэффициента.

Однако в отличие от показателей системы глутатиона эритроцитарной взвеси нормализация параметров тиолового гомеостаза плазмы крови была неполной. Уровень практически всех вышеописанных показателей отличался от контрольных значений соответствующих показателей даже на последнем этапе наблюдения.

На этапе до начала проведения лечения активность супероксиддисмутазы в эритроцитарной взвеси больных 2–3-й групп была снижена на 35–42 %. Активность каталазы была исходно увеличена на 32–47 % у больных с синдромом наркотической зависимости на этапе поступления в стационар. Выявленный дисбаланс ферментного звена антиоксидантной системы оставался неизменным на протяжении всего наблюдения и лечения больных с синдромом зависимости от психостимуляторов или опиоидов по стандартной схеме. Зафиксированные изменения баланса ферментов первых двух линий антирадикальной защиты характерны для гиперпродукции пероксида водорода, который является субстратом и положительным эффектором для каталазы [И.И. Павлюченко и соавт., 2006; М.І. Вуков, А.А. Васов, 2015]. Гипоксические состояния в свою



очередь могут быть характерными для лиц, злоупотребляющих опиоидами, которые обладают выраженным угнетающим действием на дыхательный центр, что часто сочетается с бронхолегочной патологией у данной категории больных.

Нам представляется вполне вероятным другое объяснение, что гипоксия является типовым патологическим процессом и развивается вследствие действия разных причинных факторов. Введение в схему терапии ремаксола не способствовало каким-либо существенным изменениям баланса анализируемых ферментов антирадикальной защиты. Это указывает на необходимость более продолжительной коррекции окислительного гомеостаза и более длительного наблюдения за исследуемой группой больных. Учитывая асоциальность больных с синдромом зависимости от наркотических веществ ожидать полного восстановления прооксидантно-антиоксидантно баланса не приходится, однако все же следует учитывать в периоде реабилитации необходимость дополнительной антиоксидантной терапии на фоне лабораторного мониторинга таких показателей как общая антиоксидантная активность, уровень общих тиоловых групп плазмы крови, активность супероксиддисмутазы и каталазы.

Для оценки интенсивности окислительных повреждений биомолекул были определены показатели характеризующие накопление промежуточных (диеновые и триеновые конъюгаты) и конечных (ТБК-реактивные продукты) продуктов перекисного окисления липидов. У больных с синдромом зависимости от опиоидов уровень данного показателя превышал контроль на 91 % и был на 26 % выше показателя 2-й группы ( $p < 0,05$ ). Это однозначно характеризует более высокую интенсивность окислительных повреждений биополимеров у больных 3-й группы. Определение уровня ТБК-реактивных продуктов в процессе лечения больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов по стандартной схеме или с включением ремаксола показало отсутствие какой-либо статистически значимой

динамики, что вновь доказывает необходимость антиоксидантной коррекции. Уровень диеновых конъюгатов в плазме крови больных 2-й группы до начала проведения лечения превышал значение соответствующего показателя группы практически здоровых испытуемых лиц в 2,0 раза, а в 3-й группе – в 2,2 раза. В обеих опытных группах больных к 3-му этапу содержание диеновых конъюгатов снижалось на 18–22 %.

Содержание триеновых конъюгатов также было увеличено в плазме крови больных 2–3-й групп в 1,7–1,8 раза относительно значения соответствующего контрольного показателя. При этом небольшое снижение данного показателя отмечалось только у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов – на 17 % к 4-му этапу наблюдения. Увеличенное содержание данных веществ может обеспечивать постепенное образование конечных продуктов – ТБК-реактивных веществ, включая малоновый диальдегид, поэтому не наблюдалось снижение их концентрации. Это обуславливает необходимость ускорения снижения интенсивности свободнорадикальных процессов, для чего может быть использована антиоксидантная терапия. Введение в схему метаболической терапии ремаксола способствовало более глубокому снижению концентрации анализируемых продуктов перекисных модификаций биомолекул. Содержание и диеновых и триеновых конъюгатов к 4-му этапу снижалось до уровня контрольных значений соответствующих показателей.

Характеристика состояния эндогенной интоксикации у больных с синдромом зависимости от наркотических веществ показала развитие достаточно серьезного уровня интоксикации, сопровождающегося увеличением содержания токсических веществ и в плазме крови и в отмытой эритроцитарной массе. Так как на ранних этапах развития эндогенной интоксикации за счет сорбции токсических веществ на мембранах происходит в основном увеличение их эритроцитарной фракции, повышенное содержание веществ со средней и низкой молекулярной массой

и в плазме и в эритроцитах свидетельствует уже о несостоятельности резервного потенциала системы детоксикации и значительной выраженности эндотоксикоза, требующего коррекции [S.S. Dzhimak et al., 2015].

Содержание токсических веществ в плазме крови больных обеих опытных групп превышало контрольные цифры на 36–41 %, а в эритроцитарной взвеси – на 44–52 %. В плазме крови содержание веществ со средней и низкой молекулярной массой постепенно снижалось на фоне стандартной терапии, достигая уровня нормальных значений к последнему этапу наблюдения. Снижение эритроцитарной фракции регистрировалось только к 4-му этапу наблюдения, но в данном случае значения показателей оставались выше контрольных цифр на 10–21 %. Это обусловлено особенностями распределения веществ со средней и низкой молекулярной массой между плазмой и форменными элементами крови. Учитывая направленность действия и инфузионный способ введения ремаксоло можно было бы ожидать выраженного его влияния на состояние эндогенной интоксикации у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов. Более быстрой динамики восстановления уровня плазменной фракции веществ со средней и низкой молекулярной массой не было выявлено, но данный показатель и в группе сравнения достаточно эффективно снижался в ходе стандартной терапии. Однако, на фоне введения ремаксоло эффект снижения уровня эритроцитарной фракции токсических веществ достигался уже к 3-му этапу лечения, на 4–5 дней раньше, чем при стандартной коррекции.

В качестве показателей, характеризующих состояние эндогенной интоксикации, можно рассматривать интенсивность собственной или зондовой флуоресценции белков плазмы крови. Интенсивность в случае собственной флуоресценции находится в зависимости от окружения остатков триптофана, в значительно меньшей степени от других ароматических аминокислот, а в случае зондовой – от места связывания зонда и также его

окружения. Конформационные перестройки белков, происходящие при их окислительных модификациях или связывании с низкомолекулярными веществами, приводят к изменению молекулярного окружения функциональных групп и целых аминокислотных остатков в полипептидной цепи, что отражается на показателях флуоресценции. Показатели флуоресценции белков плазмы крови больных обеих подгрупп 2-й группы изменялись одинаковым образом. На исходном этапе, до начала проведения терапевтических мероприятий уровень собственной и зондовой флуоресценции белков плазмы крови был снижен у больных подгрупп 2А и 2В на 12–17 %. В процессе лечения уровень обеих показателей у больных 2-й группы возвращался к нормальным значениям. Уровень собственной флуоресценции триптофанилов белков плазмы крови увеличивался до контрольных значений к 4-му этапу наблюдений, а уровень зондовой флуоресценции увеличивался до значений соответствующего показателя группы практически здоровых испытуемых лиц уже к 3-му этапу наблюдений.

Таким образом, результаты исследований, подтвердили наличие нарушений окислительного гомеостаза, развитие эндогенной интоксикации, повреждения печени и диспротеинемии у больных с синдромом зависимости от наркотических веществ. При этом общая выраженность перечисленных нарушений у больных обеих групп наркологического профиля была в целом одинаковая, что может указывать на универсальность механизмов развивающихся патологических процессов. Однако при этом были выявлены некоторые особенности вовлеченности разных звеньев системы антиоксидантной защиты в формирование патологического процесса. Так у больных 2-й группы преимущественно были определены нарушения системы глутатиона, а именно статистически значимо более низкие значения активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в процессе лечения по сравнению со значениями соответствующих показателей 3-й группы. В

тоже время у больных с синдромом зависимости от опиоидов регистрировались более выраженные нарушения функционального состояния тиолового звена плазмы крови.

Выявленные особенности свидетельствуют о необходимости дифференцированного подхода к лабораторной диагностике и мониторингу состояния больных с синдромом зависимости от различных наркотических веществ. Другим важным результатом явилось практически отсутствие положительной динамики показателей отдельных звеньев системы неспецифической резистентности организма и цитолитического синдрома в ходе проведения стандартной терапии. Результаты оценки эффективности метаболической терапии наглядно показали возможность использования ремаксола для снижения выраженности окислительного стресса и эндогенной интоксикации, а также коррекции цитолитического синдрома. Наиболее значительно эффекты данной терапии проявились в увеличении показателей системы глутатиона эритроцитарной взвеси, что с учетом важной роли поддержания тиол-дисульфидного гомеостаза в поддержании метаболических функций печени, может являться одним из основных механизмов действия ремаксола при повреждении печени в условиях развития синдрома наркотической зависимости.

## ВЫВОДЫ

1. На фоне выраженного общего снижения заболеваемости наркоманией в Краснодарском крае за 2000–2018 годы имеет место тенденция достоверного 11-ти кратного роста доли потребителей психостимуляторов в структуре впервые выявляемой наркотической зависимости, достигшая 28,5 %. В наибольшей степени неблагоприятные процессы отмечены у мужчин, жителей городских территорий края, в возрастной группе 18–39 лет. В структуре распространенности наркоманий продолжают доминировать лица, употребляющие опиаты, с максимальными значениями у мужчин в возрасте 20–39 лет в городах.

2. У больных с синдромом зависимости от опиоидов или психостимуляторов выявлены несколько лабораторных синдромов, сопряженных с существенными патобиохимическими изменениями: 1) цитолиз гепатоцитов с увеличением активности АЛТ, АСТ и ГГТ в плазме крови в 1,5–2 раза; 2) диспротеинемия со сдвигом альбуминово-глобулинового коэффициента в сторону преобладания глобулиновой фракции; 3) окислительный стресс со снижением защитного потенциала системы антиоксидантной защиты и увеличением содержания продуктов окисления биомолекул и 4) эндогенная интоксикация. При этом нарушений липидного, углеводного или белкового обмена выявлено не было.

3. У больных с синдромом зависимости от наркотических веществ разных групп выявлены схожие изменения показателей прооксидантно-антиоксидантной системы, близкие по выраженности, но с рядом отличительных особенностей. У больных с синдромом зависимости от психостимуляторов были определены на 21–36 % более выраженные изменения маркеров цитолиза в плазме крови, таких как активность АЛТ и ГГТ, а у больных с синдромом зависимости от опиоидов были определены на 10–26 % более высокие значения маркеров окислительного стресса, таких как содержание продуктов окислительных повреждений биомолекул.

4. В процессе проведения стандартной терапии синдрома зависимости от опиоидов или психостимуляторов, на фоне сниженных в одинаковой степени значений общей антиоксидантной активности, содержания глутатиона эритроцитов и тиоловых групп плазмы крови, имеются отличия в функциональном состоянии разных звеньев системы антиоксидантной защиты. Так у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов преимущественно были определены нарушения системы глутатиона, а именно статистически значимо более низкие значения активности глутатионпероксидазы на 12–26 % и глутатионредуктазы до 2-х раз на разных этапах в процессе лечения. В тоже время у больных с синдромом зависимости от опиоидов регистрировались более выраженные нарушения функционального состояния тиолового звена плазмы крови.

5. Результаты исследования эффективности метаболической коррекции патобиохимических изменений у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов с использованием ремаксола показали возможность целенаправленного снижения уровня цитолиза гепатоцитов, частичной нормализации прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса и снижения уровня эндогенной интоксикации.

6. Проведение терапевтических мероприятий у лиц с синдромом зависимости от психостимуляторов необходимо выполнять на фоне лабораторного мониторинга показателей системы глутатиона, а в ходе перспективных реабилитационных мероприятий необходимо проводить мониторинг показателей общей антиоксидантной активности, уровня общих тиоловых групп плазмы крови, активности супероксиддисмутазы и каталазы.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для коррекции цитолитического синдрома, диспротеинемии, окислительного стресса и эндогенной интоксикации у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов целесообразно дополнять стандартную схему лечения средством метаболической направленности действия – ремаксол (НТФФ «Полисан»).

2. С целью проведения лабораторного мониторинга эффективности метаболической терапии биохимических нарушений у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов наиболее информативным является определение изменения активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, а также содержания восстановленной формы глутатиона и диеновых конъюгатов.

3. Мониторинг более отдаленных результатов лечения в ходе реабилитационных мероприятий необходимо проводить с оценкой изменений показателей белкового состава плазмы крови, общей антиоксидантной активности, уровня общих тиоловых групп плазмы крови, активности супероксиддисмутазы и каталазы.



**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

<b>АЛТ</b>	– аланинаминотрансфераза
<b>АНС</b>	– 1-анилино-8-нафталинсульфоновая кислота
<b>АОА</b>	– антиоксидантная активность
<b>АСТ</b>	– аспартатаминотрансфераза
<b>ВСиНММ</b>	– вещества со средней и низкой молекулярной массой
<b>ГАМК</b>	– гамма-аминомасляная кислота
<b>ГГТ</b>	– гамма-глутамилтранспептидаза
<b>ГПО</b>	– глутатионпероксидаза
<b>ГР</b>	– глутатионредуктаза
<b>ДК</b>	– диеновые конъюгаты
<b>ИК</b>	– интегральный коэффициент
<b>КАТ</b>	– каталаза
<b>МАО</b>	– моноаминооксидаза
<b>НАДФН</b>	– никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный
<b>О %</b>	– доля окисляемых тиоловых групп
<b>СОД</b>	– супероксиддисмутаза
<b>ТБК</b>	– тиобарбитуровая кислота
<b>ТБК-РП</b>	– продукты реакции с тиобарбитуровой кислотой
<b>ТК</b>	– триеновые конъюгаты
<b>ТМЭДА</b>	– N,N,N <sub>1</sub> ,N <sub>1</sub> -тетраметилэтилендиамином
<b>ЦНС</b>	– центральная нервная система
<b>ЧСА</b>	– человеческий сывороточный альбумин
<b>FRAP</b>	– Ferric Reducing/Antioxidant Power
<b>GSH</b>	– восстановленный глутатион
<b>SH<sub>л</sub></b>	– легкодоступные (быстрореагирующие) тиоловые группы
<b>SH<sub>т</sub></b>	– труднодоступные (медленнореагирующие) тиоловые группы

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аббачарова, З.С. Состав белков сыворотки крови хронических наркоманов в условиях абстинентного синдрома и постабстинентный период / З.С. Аббачарова // Вестник Дагестанского государственного университета. – 2009. – № 1. – С. 64–67.

2. Абдуллаева, В.К. Влияние антиоксиданта альфа-токоферола на показатели окислительного стресса при героиновой наркомании / В.К. Абдуллаева, А.Н. Сахожко, М.М. Хамраев // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2015. – № 11–12. – С. 51–54.

3. Абдуллаева, В.К. Влияние антиоксидантов на показатели окислительного стресса при героиновой наркомании / В.К. Абдуллаева // Актуальные проблемы психиатрии, наркологии и психологии – грани соприкосновения – междисциплинарная интеграция для поиска решений: материалы второй ежегодной научно-практической конференции с международным участием «Дроздовские чтения», Москва. – 2015. – С. 42–48.

4. Абдуллаева, В.К. Состояние антирадикальной защиты крови при экспериментальной модели наркотической интоксикации / В.К. Абдуллаева, А.Г. Одинец, В.И. Михайлов // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2013. – № 2. – С. 48–51.

5. Абрамов, А.Ю. Вопросы регулирования оборота и потребления наркотических средств и психотропных веществ / А.Ю. Абрамов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 256 с.

6. Андрух, П.Г. Применение препарата миртастадин в комплексной терапии больных с зависимостью от алкоголя и зависимостью от психостимуляторов / П.Г. Андрух, Г.П. Андрух, У.Н. Добростомат, В.Н. Лисенко, Е.С. Чумаченко, С.Б. Соломко // Український вісник психоневрології. – 2010. – № 1 (62). – С. 36–39.

7. Архипов, Г.С. Влияние реамберина на клинико-лабораторные показатели у наркозависимых больных вирусным гепатитом / Г.С. Архипов, В.А. Исаков, А.Л. Коваленко // Лечащий врач. – 1999. – № 10. – С. 22–25.

8. Асадуллин, А.Р. Синтетические катионы: эпидемиология, экспериментальная фармакология, токсикология, клинические аспекты / А.Р. Асадуллин, А.В. Анцыборов // Вопросы наркологии. – 2017. – № 8 (156). – С. 58–71.

9. Басов, А.А. Мониторинг и коррекция свободнорадикальных процессов в экспериментальной и клинической практике : монография / А.А. Басов, С.С. Джимаков, Н.И. Быкова. – Краснодар : Изд-во Кубанского гос. ун-та, 2013. – 169 с.

10. Бимбас, Е.С. Состояние перекисного окисления липидов и антиокислительной системы у подростков при героиновой наркомании / Е.С. Бимбас, И.А. Надымова // Проблемы стоматологии. – 2007. – № 2. – С. 30–31.

11. Бохан, Н.А. Старые и новые проблемы наркологии в контексте междисциплинарных исследований / Н.А. Бохан, А.И. Мандель, С.А. Иванова, В.Д. Прокопьева, И.А. Артемьев, Т.И. Невидимова, Е.И. Мастерова, И.В. Воеводин, А.Ф. Аболонин, Т.В. Шушпанова // Вопросы наркологии. – 2017. – № 1. – С. 26–62.

12. Брюн, Е.А. Измененные состояния сознания, вызванные употреблением психоактивных веществ / Е.А. Брюн, М.А. Михайлов, Д.А. Автономов // Наркология. – 2019. – Т. 18. – № 6. – С. 73–82.

13. Брюн, Е.А. Приверженность к фармакотерапии у ВИЧ-инфицированных пациентов с коморбидной наркологической патологией / Е.А. Брюн, Т.В. Агибалова, Т.Р. Петросян, О.Ж. Бузик // Наркология. – 2019. – Т. 18. – № 2. – С. 102–109.

14. Брюн, Е.А. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ. Синдром зависимости от

психоактивных веществ. Клинические рекомендации / Е.А. Брюн, Т.В. Агибалова, И.А. Бедина, О.Ж. Бузик, М.А. Винникова, Е.А. Кошкина, М.А. Михайлов, А.В. Надеждин, К.Н. Поплевченков, Е.Ю. Тетенова // Наркология. – 2019. – Т. 18. – № 2. – С. 3–59.

15. Брюн, Е.А. Сравнительный обзор принципов и методов лечения наркомании, применяемых в Европе и в Российской Федерации / Е.А. Брюн, Е.А. Кошкина, М.А. Винникова, Е.И. Сокольчик, У.В. Валькова, М.С. Смирновская // Медицина. – 2018. – Т. 6. – № 3. – С. 19–37.

16. Быков, И.М. Изменения биохимических показателей у больных с зависимостью от психостимуляторов на фоне метаболической коррекции / И.М. Быков, Д.А. Любченко, К.А. Попов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – № 2. – С. 352–355.

17. Быков, И.М. Оценка показателей тиолового метаболизма плазмы крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза при проведении антиоксидантной коррекции / И.М. Быков, К.А. Попов, И.А. Егорова, А.П. Сторожук // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13. – № 2. – С. 402–406.

18. Быков, И.М. Сравнительная оценка антиокислительной активности и содержания прооксидантных факторов у различных групп пищевых продуктов / И.М. Быков, А.А. Басов, М.И. Быков, Р.А. Ханферьян // Вопросы питания. – 2014. – Т. 83. – № 4. – С. 75–81.

19. Бычков, Е.Н. Длительность употребления наркотических препаратов как фактор изменения показателей белкового обмена и клеточного цитолиза / Е.Н. Бычков, В.Б. Бородулин, Ю.Б. Барыльник, Н.В. Филиппова // Наркология. – 2014. – Т. 13. – № 6. – С. 56–63.

20. Бычков, Е.Н. Молекулярно-генетические аспекты наркотической зависимости / Е.Н. Бычков, В.Б. Бородулин, Ю.Б. Барыльник, Н.В. Филиппова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – Т. 24. – № 1. – С. 40–43.

21. Бычков, Е.Н. Показатели углеводного и липидного обмена у наркозависимых пациентов с различным стажем употребления наркотических препаратов опиатной группы / Е.Н. Бычков, В.Б. Бородулин, Ю.Б. Барыльник, Н.В. Филиппова // Вопросы наркологии. – 2014. – № 2. – С. 28–35.

22. Внуков, В.В. Молекулярные и клеточные механизмы опийной наркомании / В.В. Внуков, И.В. Черникова, Н.П. Милютина, А.А. Ананян, Л.Ф. Панченко // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2013. – № 3. – С. 4–12.

23. Внуков, В.В. Особенности развития окислительного стресса при опийной наркомании / В.В. Внуков, Н.П. Милютина, М.В. Овсянников, Л.Ф. Панченко // Наркология. – 2007. – Т. 6. – № 2. – С. 22–25.

24. Внуков, В.В. Состояние системы прооксиданты – антиоксиданты в крови при опийной наркомании / В.В. Внуков, М.О. Андреев, Н.П. Милютина, А.А. Ананян // Валеология. – 2011. – № 2. – С. 86–90.

25. Востриков, В.В. Биохимические маркеры алкогольной и опиатной зависимости / В.В. Востриков, В.П. Павленко, П.Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2004. – Т. 3. – № 3. – С. 18–55.

26. Востриков, В.В. Клинико-биохимические показатели крови больных опийной наркоманией в период абстиненции и формирования ремиссии / В.В. Востриков, В.П. Павленко, П.Д. Шабанов // Психофармакология и биологическая наркология. – 2006. – Т. 6. – № 4. – С. 1355–1362.

27. Глаговский, П.Б. Диагностическая значимость концентрационного баланса метаболитов катехоламинов и серотонина у больных с героиновой и амфетаминовой наркоманией и абстинентным синдромом / П.Б. Глаговский, О.В. Лянг, А.Г. Кочетов // Лабораторная служба. – 2017. – Т. 6. – № 1. – С. 34–37.

28. Горбунов, Д.В. Экспериментальные исследования биохимических систем организма белых крыс при острой интоксикации фентанилом / Д.В. Горбунов, Л.П. Эрдниев, И.А. Нельга, И.В. Медвецкий, А.Ю. Микшта, Е.Ю. Андреева // Токсикологический вестник. – 2018. – № 6 (153). – С. 25–27.

29. Горошинская, И.А. Показатели эндотоксикоза в крови крыс с лимфосаркомой плевры при введении наночастиц железа / И.А. Горошинская, П.С. Качесова, В.Б. Бородулин, Л.А. Немашкалова, О.Э. Лосев, А.В. Чудилова // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 9–2. – С. 303–307.

30. Гофман, А.Г. Применение метаболического гепатотропного инфузионного препарата ремаксол при лечении больных алкогольной зависимостью / А.Г. Гофман, П.А. Поздников // Психиатрия. – 2018. – № 3. – С. 95–99.

31. Давидчук, А.В. Нарушения клеточного звена иммунитета у детей и подростков с зависимостью от психоактивных веществ / А.В. Давидчук // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2015. – Т. 10. – № 1. – С. 72–81.

32. Двинская, С.А. Биохимические нарушения метаболизма легких у лиц с наркотической зависимостью / С.А. Двинская, М.А. Хасина, О.А. Артюкова, А.Н. Горшеев // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2003. – № 2 (12). – С. 70–71.

33. Долгушина, А.И. Эпидемиология цирроза печени в челябинской области по данным за 2006–2015 гг. / А.И. Долгушина, Е.Р. Олевская, А.Н. Тарасов, М.С. Казакова, А.Ю. Маркина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27. – № 1. – С. 72–78.

34. Доровских, В.А. Ремаксол в коррекции процессов перекисного окисления липидов биомембран, индуцированных холодовым воздействием / В.А. Доровских, О.Н. Ли, Н.В. Симонова, М.А. Штарберг, Т.А. Бугреева // Якутский медицинский журнал. – 2015. – № 4. – С. 21–24.

35. Дудко, Т.Н. Мексидол в комплексном лечении и реабилитации больных героиновой наркоманией / Т.Н. Дудко, Л.Ф. Панченко, С.В. Пирожков // Российский медицинский журнал. – 2007. – № 6. – С. 34–40.

36. Зайцев, В.Г. Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия / В.Г. Зайцев, О.В. Островский, В.И. Закревский // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2003. – Т. 66. – № 4. – С. 66–70.

37. Золотухина, А.Ю. Изучение показателей высшей нервной деятельности и биохимических компонентов крови у мужчин с наркотической зависимостью / А.Ю. Золотухина, М.А. Королева // Вестник ТГУ. – 2011. – Т.16. – № 1. – С. 360–365.

38. Иванец, Н.Н. Проблема употребления наркотиков среди молодежи и пути ее решения / Н.Н. Иванец, В.В. Киржанова, Е.В. Борисова, Н.И. Зенцова // Вопросы наркологии. – 2010. – № 3. – С. 67–73.

39. Иванец, Н.Н. Психиатрия и наркология: учебник / Н.Н. Иванец. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 832 с.

40. Иванец, Н.Н. Современная концепция терапии наркологических заболеваний / Н.Н. Иванец // Вопросы наркологии. – 2013. – № 1. – С. 108–117.

41. Исаков, В.А. Клиническая эффективность реамберина при поражении печени у наркозависимых пациентов / В.А. Исаков, Г.С. Архипов, В.В. Туркин, И.В. Александров // Клиническая медицина. – 2013. – № 12. – С. 57–60.

42. Исмаилова, Ю.С. Структурные изменения гепатобилиарной системы при наркотической интоксикации / Ю.С. Исмаилова, А.Ж. Алтаева, М.К. Серикбай, А.Е. Нартаева и соавт. // Вестник КазНМУ. – 2014. – № 4. – С. 97–98.

43. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. Справочник / В.С. Камышников. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 920 с.

44. Карпищенко, А.И. Медицинские лабораторные технологии. Справочник / А.И. Карпищенко. – СПб. : Интермедика, 2002. – 600 с.
45. Карпова, М.Н. ГАМК и ее рецепторы в патогенезе эпилепсии / М.Н. Карпова, Л.В. Кузнецова, Н.Ю. Клишина // Успехи физиологических наук. – 2015. – Т. 46. – № 3. – С. 46–59.
46. Киржанова, В.В. Состояние наркологической помощи населению Российской Федерации и оценка ее эффективности / В.В. Киржанова // Вопросы наркологии. – 2010. – № 6. – С. 16–24.
47. Киржанова, В.В. Деятельность наркологической службы в Российской Федерации в 2017–2018 годах: Аналитический обзор / В.В. Киржанова, Н.И. Григорова, В.Н. Киржанов, О.В. Сидорюк. – М. : ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2020. – 188 с.
48. Ковалев, И.А. Клинико-иммунологические особенности опийной наркомании / И.А. Ковалев, В.А. Шаркова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – С. 95.
49. Коган, Б.М. Катехоламиновые нейромедиаторные системы при психических расстройствах аддиктивного спектра / Б.М. Коган, А.З. Дроздов // Вопросы наркологии. – 2017. – № 2–3. – С. 139–154.
50. Коршунов, В.А. Анализ системы первичной профилактики наркомании в Российской Федерации и предложения по ее оптимизации / В.А. Коршунов, А.Я. Миндлина, Ю.Е. Вязовиченко // Сеченовский вестник. – 2016. – № 1 (23). – С. 31–38.
51. Коршунов, Г.В. О биохимических критериях героиновой (наркотической) интоксикации / Г.В. Коршунов, Е.Н. Бычков, В.Б. Бородулин, Л.А. Арсентьева, С.А. Серкова, Н.А. Бельская // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 6. – С. 18–20.
52. Костюк, В.А. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В.А. Костюк, А.И. Потапович, Ж.И. Ковалева // Вопросы медицинской химии. – 1990. – № 2. – С. 88–91.



53. Кулгунина, Г.И. Содержание неферментативных антиоксидантов в сыворотке крови у лиц, страдающих наркотической зависимостью и проживающих в районах с различным экологическим статусом / Г.И. Кулгунина, Т.Р. Гизатуллин, Н.Ф. Круговых // Наркология. – 2007. – Т. 6. – № 3. – С. 67–69.

54. Лелевич, В.В. Коррекция пула свободных аминокислот в тканях крыс при прерывистой морфиновой интоксикации / В.В. Лелевич, А.Г. Виницкая, С.В. Лелевич, В.М. Шейбак, В.Ю. Смирнов // Вопросы наркологии. – 2017. – № 10. – С. 64–75.

55. Лелевич, В.В. Нейромедиаторные механизмы опиатной наркомании (обзор литературы) / В.В. Лелевич, М.Н. Курбат, С.В. Лелевич // Журнал ГрГМУ. – 2006. – № 3. – С. 12–15.

56. Лелевич, С.В. Метаболические аспекты морфиновой наркомании : монография / С.В. Лелевич. – Гродно, 2007. – 103 с.

57. Лелевич, С.В. Методология экспериментального изучения токсического действия алкоголя и морфина / С.В. Лелевич, В.В. Лелевич // Вопросы наркологии. – 2018. – № 3. – С. 188–206.

58. Лелевич, С.В. Нейрохимические и метаболические нарушения при морфиновой интоксикации / С.В. Лелевич // Медицинские новости. – 2017. – № 9. – С. 13–17.

59. Логинов, А.С. Опыт применения гептрала у больных опийной наркоманией с поражениями печени (расширенный реферат) / А.С. Логинов, Л.Ю. Ильченко, Т.И. Серова, А.В. Петраков, Ю. Сильвестрова, И.Н. Черных // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2001. – Т. 3. – № 3. – С. 102–103.

60. Лужников, Е.А. Диагностика и лечение острых экзогенных отравлений на современном этапе / Е.А. Лужников, Ю.С. Гольдфарб, Н.М. Епифанова, К.К. Ильяшенко, Ю.Н. Остапенко, А.М. Марупов // Российский медицинский журнал. – 2004. – № 6. – С. 3.

61. Любченко, Д.А. Динамика биохимических показателей прооксидантноантиоксидантной системы и эндогенной интоксикации у больных с синдромом зависимости от опиоидов / Д.А. Любченко, И.М. Быков // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2019. – Т. 9. – № 1. – С. 19–24.

62. Любченко, Д.А. Особенности организации медико-социальной реабилитации потребителей психостимуляторов с учетом их личностных характеристик / Д.А. Любченко, А.Н. Редько, Т.В. Агибалова // Наркология. – 2013. – Т. 12. – № 9. – С. 77–84.

63. Любченко, Д.А. Состояние антиоксидантной системы крови больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов / Д.А. Любченко, И.М. Быков, М.А. Попова, М.Г. Литвинова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25. – № 5. – С. 136–140.

64. Марусанов, В.Е. Особенности эндогенной интоксикации при героиновом абстинентном синдроме / В.Е. Марусанов, В.Х. Кудашев, А.С. Гусев, В.В. Демидкин, С.Л. Гуло // Скорая медицинская помощь. – 2002. – Т. 3. – № 1. – С. 36–42.

65. Молочников, В.О. Состояние системы антиоксидантной защиты в зависимости от стажа хронической наркотической интоксикации / В.О. Молочников, М.А. Хасина, М.Ю. Хасина, И.Г. Ульянов // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – № 4 (79). – С. 5–10.

66. Овсянников, М.В. Антиоксидантное и мембранопротекторное действие СКЭНАР-терапии при опийной наркомании / М.В. Овсянников, А.В. Тараканов, Н.П. Милютина, Я.З. Гринберг, С.Л. Масловский, Г.А. Тараканова // Рефлексология. – 2005. – № 3. – С. 6.

67. Огулов, А.С. Терапевтические эффекты применения лимфотропной терапии и энтеросорбции при синдроме отмены опиоидов / А.С. Огулов, М.С. Любарский, А.А. Смагин // Наркология. – 2003. – № 1. – С. 61–64.

68. Осколок, Л.Н. Патофизиологические аспекты хронического алкоголизма, наркомании и токсикомании / Л.Н. Осколок, А.А. Терентьев // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 10. – С. 340–344.

69. Павлюченко, И.И. Комплексная оценка состояния системы про-антиоксиданты в различных биологических средах у хирургических больных с гнойно-септическими осложнениями / И.И. Павлюченко, М.И. Быков, С.Р. Федосов, А.А. Басов, И.М. Быков, А.Э. Моргоев, Т.В. Гайворонская // *Успехи современного естествознания*. – 2006. – № 6. – С. 82–83.

70. Перфилова, В.Н. Глутаматные ионотропные рецепторы: структура, локализация, функции / В.Н. Перфилова, И.Н. Тюренков // *Успехи физиологических наук*. – 2016. – Т. 47. – № 1. – С. 80–96.

71. Перфилова, В.Н. Глутаматные метаботропные рецепторы: структура, локализация, функции / В.Н. Перфилова, И.Н. Тюренков // *Успехи физиологических наук*. – 2016. – Т. 47. – № 2. – С. 98–112.

72. Попов, К.А. Способ оценки резистентности организма к воздействию прооксидантных факторов / К.А. Попов, М.И. Быков, А.А. Басов, И.А. Егорова, Е.Е. Есауленко, Е.А. Алескеенко, С.Р. Федосов, И.А. Севостьянов // Патент на изобретение RU 2629391. МПК G01N 33/49. – Заявл. 10.03.2017; опубл. 29.08.2017. – Бюл. № 25. – 16 с.

73. Редько, А.Н. Распространенность употребления психоактивных веществ среди несовершеннолетних (15–17 лет) в краснодарском крае / А.Н. Редько, И.В. Иванова // *Материалы V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье населения – основа процветания России»*. – 2011. – С. 261–263.

74. Роша, В.В. Структура аддиктивных нарушений по данным частной наркологической клиники «ГРОСТ». Сравнительный анализ за 10 лет / В.В. Роша, Т.В. Павленко // *International Scientific and Practical Conference World science*. – 2017. – Т. 5. – № 6 (22). – С. 45–47.

75. Семернин, А.Н. Тактика применения мексидола в неврологической практике / А.Н. Семернин, Т.К. Шефтелович, А.А. Аппакова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – № S1. – С. 52–59.

76. Смагина, Ю.О. К вопросу о эпидемиологии болезней зависимости / Ю.О. Смагина, В.А. Куташов, О.В. Ульянова // Центральный научный вестник. – 2016. – Т. 1. – № 13. – С. 42–44.

77. Смирнов, А.В. Янтарная кислота и ее применение в медицине. Часть II. Применение янтарной кислоты в медицине / А.В. Смирнов, О.Б. Нестерова, Р.В. Голубев // Нефрология. – 2014. – Т. 18. – № 4. – С. 12–24.

78. Стельмах, В.В. Эффективность инфузионного гепатотропного препарата ремаксол в патогенетической терапии хронических вирусных гепатитов на цирротической стадии / В.В. Стельмах, В.К. Козлов, В.Ф. Иванова, И.А. Самусенко // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87. – № 8. – С. 67–72.

79. Струев, И.В. Некоторые качественные и количественные показатели смешанной слюны у потребителей наркотиков-опиатов / И.В. Струев, В.М. Семенюк // Проблемы стоматологии. – 2006. – № 2. – С. 10–11.

80. Судаков, С.К. Активация периферических каппа-опиоидных рецепторов нормализует эффекты кофеина, измененные у никотинзависимых крыс во время отмены никотина / С.К. Судаков, Н.Г. Богданова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 161. – № 6. – С. 692–695.

81. Токмакова, С.И. Особенности стоматологического статуса больных опийной наркоманией / С.И. Токмакова, Ю.В. Луницына // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 130–135.

82. Уйба, В.В. Антагонисты опиоидных рецепторов. От настоящего к будущему (обзор) / В.В. Уйба, Д.В. Криворотов, М.В. Забелин, А.С. Радилов, В.Р. Рембовский, С.А. Дулов, В.А. Кузнецов, Г.Г. Ерофеев, Н.Н. Мартинович,

А.В. Соснов // Медицина экстремальных ситуаций. – 2018. – Т. 20. – № S3. – С. 356–370.

83. Хасина, М.А. Биоэлементы в коррекции дисметаболических расстройств у лиц с наркотической зависимостью / М.А. Хасина, В.О. Молочников, Т.А. Махачкеева, М.Ю. Хасина // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015. – № 1. – С. 48–51.

84. Хасина, М.А. Метаболические факторы формирования органной и полиорганной патологии у лиц с наркотической зависимостью / М.А. Хасина, В.О. Молочников, М.Ю. Хасина, Т.А. Махачкеева // Наркология. – 2010. – № 5. – С. 87–93.

85. Черкесова, Д.У. Биохимические показатели крови как маркеры развития оксидативного стресса в организме героиновых наркоманов / Д.У. Черкесова, А.И. Рабаданова, З.С. Абачарова, М.М. Габибов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 3. – С. 59–62.

86. Черкесова, Д.У. Сравнительное изучение показателей окислительно-антиоксидантной системы при старении и наркомании / Д.У. Черкесова, А.И. Рабаданова // Естественные науки. – 2012. – № 1. – С. 209–213.

87. Шатырко, М.А. Особенности изменений иммунограммы и показателей свободнорадикального окисления плазмы крови у ВИЧ-инфицированных героиновых наркоманов / М.А. Шатырко, И.В. Решетников, С.В. Голодный, А.Х. Мингазов, Д.А. Козочкин, Б.В. Изаровский, В.Э. Цейликман // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96. – № 5. – С. 772–775.

88. Шатырко, М.А. Соотношение между содержанием кортизола и уровнем свободнорадикального окисления у лиц с героиновой наркоманией с учетом гендерных различий / М.А. Шатырко, Б.В. Изаровский, С.В. Голодный, Д.А. Козочкин, В.Э. Цейликман // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115. – № 4–2. – С. 69–72.

89. Шейбак, В.М. Прерывистая морфиновая интоксикация изменяет метаболизм незаменимых аминокислот и аргинина в тимусе / В.М. Шейбак, А.Ю. Павлюковец, В.В. Лелевич, С.В. Лелевич, В.Ю. Смирнов // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2017. – Т. 6. – № 2. – С. 282–287.

90. Щёктова, А.П. Особенности поражения печени при наркотической интоксикации / А.П. Щёктова, М.С. Невзорова, И.А. Булатова, Н.И. Чепкасова, Н.С. Боталов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 8. – С. 88–93.

91. Abdel-Zaher, A.O. Role of oxidative stress and inducible nitric oxide synthase in morphine-induced tolerance and dependence in mice. Effect of alpha-lipoic acid / A.O. Abdel-Zaher, M.G. Mostafa, H.S. Farghaly, M.M. Hamdy, R.H. Abdel-Hady // Behav. Brain Res. – 2013. – Vol. 247. – P. 17–26.

92. Acquier, A.B. Parameters of oxidative stress in saliva from patients with aggressive and chronic periodontitis / A.B. Acquier, A.K. De Couto Pita, L. Busch, G.A. Sánchez // Redox Rep. – 2017. – Vol. 22 (3). – P. 119–126.

93. Anand, J.P. Multifunctional opioid ligands / J.P. Anand, D. Montgomery // Handb. Exp. Pharmacol. – 2018. – Vol. 247. – P. 21–51.

94. Axelrod, J. Methylation reactions in the formation and metabolism of catecholamines and other biogenic amines / J. Axelrod // Pharmacol. Rev. – 1966. – Vol. 18 (1). – P. 95–113.

95. Bali, P. Transcriptional mechanisms of drug addiction / P. Bali, P.J. Kenny // Dialogues Clin. Neurosci. – 2019. – Vol. 21 (4). – P. 379–387.

96. Benzie, I.F.F. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: the FRAP assay / I.F.F. Benzie, J.J. Strain // Anal. Biochem. – 1996. – V. 239 (1). – P. 70–76.

97. Bonnet, U. How addictive are gabapentin and pregabalin? A systematic review / U. Bonnet, N. Scherbaum // Eur. Neuropsychopharmacol. – 2017. – Vol. 27 (12). – P. 1185–1215.

98. Bykov, I.M. Dynamics of the pro-oxidant/antioxidant system parameters in wound discharge and plasma in experimental purulent wound during its technological liquid phase treatment / I.M. Bykov, A.A. Basov, V.V. Malyshko, S.S. Dzhimak, S.R. Fedosov, A.V. Moiseev // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2017. – Vol. 163 (2). – P. 268–271.

99. Bykov, I.M. Characterization of the metabolic disorders in rats with alloxan-induced diabetes and chronic alcoholic intoxication / I.M. Bykov, K.A. Popov, H.P. Berberidi, I.Yu. Tsymbalyuk, G.A. Ermakova, I.I. Pavlyuchenko, P.G. Storozhuk, V.G. Ovsyannikov // *Medical News of North Caucasus*. – 2018. – Vol. 13. – Iss. 3. – P. 511–515.

100. Bykov, I.M. Comparison of the effectiveness of various sulphur-containing hepatoprotectors against chronic alcoholization / I.M. Bykov, H.P. Berberidi, K.A. Popov, G.A. Ermakova, I.Yu. Tsymbalyuk, E.E. Esaulenko, Ya.E. Denisova, E.A. Azimov // *Medical News of North Caucasus*. – 2019. – Vol. 14 (3). – P. 523–527.

101. Bykov, M.I. Change of parameters in prooxidant-antioxidant bile system in patients with the obstruction of bile-excreting ducts / M.I. Bykov, A.A. Basov // *Medical news of North Caucasus*. – 2015. – Vol. 10 (2). – P. 131–135.

102. Christrup, L.L. Morphine metabolites / L.L. Christrup // *Acta Anaesthesiol. Scand*. – 1997. – Vol. 41. – P. 116–122.

103. Deb, I. Thyroid hormones protect astrocytes from morphine-induced apoptosis by regulating nitric oxide pERK1/2 pathways / I. Deb, S. Das // *Neurochem. Intern*. – 2011. – № 58. – P. 861–871.

104. Donahoe, R.M. Effects of cocaine and other drugs of abuse on immune function / R.M. Donahoe, A. Falek, J.J. Madden, J.K. Nicholson, P. Bokus, K. Gallegos, R. Veit // *Adv. Exp. Med. Biol*. – 1991. – Vol. 288. – P. 143–150.

105. Dzhimak, S.S. Correction of metabolic processes in rats during chronic endotoxemia using isotope (D/H) exchange reactions / S.S. Dzhimak,

O.M. Arcybasheva, M.G. Baryshev, A.A. Basov, I.M. Bikov, L.V. Fedulova, A.S. Didikin, G.N. Naumov // *Biology Bulletin*. – 2015. – Vol. 42 (5). – P. 440–448.

106. Fattore, L. Drug addiction: An affective-cognitive disorder in need of a cure / L. Fattore, M. Diana // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2016. – Vol. 65. – P. 341–361.

107. Ghazavi, A. Serum markers of inflammation and oxidative stress in chronic opium (Taryak) smokers / A. Ghazavi, G. Mosayebi, H. Solhi, M. Rafiei, S.M. Moazzeni // *Immunol. Lett.* – 2013. – Vol. 153. – P. 22–26.

108. Godar, S.C. The role of monoamine oxidase A in aggression: Current translational developments and future challenges / S.C. Godar, P.J. Fite, K.M. McFarlin, M. Bortolato // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2016. – Vol. 69. – P. 90–100.

109. Goodwani, S. Metabotropic and ionotropic glutamate receptors as potential targets for the treatment of alcohol use disorder / S. Goodwani, H. Saternos, F. Alasmari, Y. Sari // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2017. – Vol. 77. – P. 14–31.

110. Gutowicz, M. The influence of heroin abuse on glutathione-dependent enzymes in human brain / M. Gutowicz, B. Kazmierczak, A. Baranczyk-Kuzma // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2011. – Vol. 113. – P. 8–12.

111. Jacobsen, J.H. Drug addiction: targeting dynamic neuroimmune receptor interactions as a potential therapeutic strategy / J.H. Jacobsen, M.R. Hutchinson, S. Mustafa // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 26. – P. 131–137.

112. Jembrek, M.J. GABA receptors: pharmacological potential and pitfalls / M.J. Jembrek, J. Vlainic // *Curr. Pharm. Des.* – 2015. – Vol. 21 (34). – P. 4943–4959.

113. Khalsa, J.H. Medical consequences of drug abuse and co-occurring infections: research at the National Institute on Drug Abuse / J.H. Khalsa,



G. Treisman, E. McCance-Katz, E. Tedaldi // *Substance Abuse*. – 2008. – Vol. 29 (3). – P. 5–16.

114. Kirisci, L. Derivation and assessment of the opioid use disorder severity scale: prediction of health, psychological and social adjustment problems / L. Kirisci, R.E. Tarter, M. Reynolds, K.N. Hayes, G. Cochran, M. Vanyukov // *Am. J. Drug Alcohol Abuse*. – 2020. – Vol. 22. – P. 1–9.

115. Koch, T. mu-opioid receptor-stimulated synthesis of reactive oxygen species is mediated via phospholipase D2 / T. Koch, A. Seifert, D.F. Wu, M. Rankovic, J. Kraus, C. Börner // *J. Neurochem*. – 2009. – Vol. 110. – P. 1288–1296.

116. Kuang, Y.M. Changes of the immune cells, cytokines and growth hormone in teenager drug addicts / Y.M. Kuang, Y.C. Zhu, Y. Kuang, Y. Sun, C. Hua, W.Y. He // *Xi. Bao. Yu. Fen. Zi. Mian. Yi. Xue. Za. Zhi*. – 2007. – Vol. 23 (9). – P. 821–823.

117. Kumar, B. A perspective on monoamine oxidase enzyme as drug target: challenges and opportunities / B. Kumar, V.P. Gupta, V. Kumar // *Curr. Drug Targets*. – 2017. – Vol. 18 (1). – P. 87–97.

118. Kusui, Y. A medical marker for diagnosis of methamphetamine addiction – DNA methylation of SHATI/NAT8L promoter sites from patient blood / Y. Kusui, D. Nishizawa, J. Hasegawa, K. Uno, H. Miyanishi, H. Ujike, N. Ozaki, T. Inada, N. Iwata, I. Sora, M. Iyo, M. Yamada, N. Kondo, M.J. Won, N. Naruse, K. Uehara-Aoyama, K. Ikeda, A. Nitta // *Curr. Pharm. Des*. – 2020. – doi: 10.2174/1381612826666200110111703.

119. Lax, E. The role of DNA methylation in drug addiction: implications for diagnostic and therapeutics / E. Lax, M. Szyf // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci*. – 2018. – Vol. 157. – P. 93–104.

120. Lelevich, V.V. The effects of discontinuous morphine intoxication on the pools of neuroactive amino acids and biogenic amines in brain regions / V.V. Lelevich, A.G. Vinitzkaya, S.V. Lelevich, Y.V. Sarana, E.M. Doroshenko // *Neurochemical Journal*. – 2015. – Vol. 9. – № 3. – P. 221–226.

121. Liu, J. TAAR1 and psychostimulant addiction / J. Liu, R. Wu, J.X. Li // *Cell Mol. Neurobiol.* – 2020. – doi: 10.1007/s10571-020-00792-8.

122. Liu, J.F. Drug addiction: a curable mental disorder? / J.F. Liu, J.X. Li // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2018. – Vol. 39 (12). – P. 1823–1829.

123. Márquez, J. Glutamate and brain glutaminases in drug addiction / J. Márquez, J.A. Campos-Sandoval, A. Peñalver, J.M. Matés, J.A. Segura, E. Blanco, F.J. Alonso, F.R. de Fonseca // *Neurochem. Res.* – 2017. – Vol. 42 (3). – P. 846–857.

124. Martens, M.S. Using life course charts to assess and compare trajectories of amphetamine type stimulant consumption in different user groups: a cross-sectional study / M.S. Martens, H. Zurhold, M. Rosenkranz, A. O'Donnell, M. Addison, L. Spencer, W. McGovern, R. Gabrhelík, B. Petruželka, M. Rowicka, N. Liebrechts, P. Degkwitz, E. Kaner, U. Verthein // *Harm. Reduct. J.* – 2020. – Vol. 17 (1). – P. 8.

125. Mehta, S. COPD and asthma in patients with opioid dependency: a cross-sectional study in primary care / S. Mehta, N. Parmar, M. Kelleher, C.J. Jolley, P. White, S. Durbaba, M. Ashworth // *NPJ Prim. Care Respir. Med.* – 2020. – Vol. 30 (1). – P. 4.

126. Monwell, B. Type of opioid dependence among patients seeking opioid substitution treatment: are there differences in background and severity of problems? / B. Monwell, P. Bülow, A. Gerdner // *Subst. Abuse Treat. Prev. Policy.* – 2016. – Vol. 11. – P. 23.

127. Nedahl, M. Brain-blood ratio of morphine in heroin and morphine autopsy cases / M. Nedahl, S.S. Johansen, K. Linnet // *Forensic. Sci. Int.* – 2019. – Vol. 301. – P. 388–393.

128. Nestler, E.J. Molecular mechanisms of drug addiction / E.J. Nestler // *Neuropharmacology.* – 2004. – Vol. 47. – Suppl 1. – P. 24–32.

129. Nestler, E.J. The Molecular basis of drug addiction: linking epigenetic to synaptic and circuit mechanisms / E.J. Nestler, C. Lüscher // *Neuron.* – 2019. – Vol. 102 (1). – P. 48–59.

130. Ouzir, M. Etiological theories of addiction: A comprehensive update on neurobiological, genetic and behavioural vulnerability / M. Ouzir, M. Errami // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2016. – Vol. 148. – P. 59–68.

131. Pan, J. Oxidative stress in heroin administered mice and natural antioxidants protection / J. Pan, Q. Zhang, Y. Zhang et al. // *Life Science.* – 2005. – № 77. – P. 183–193.

132. Peacock, A. Global statistics on alcohol, tobacco and illicit drug use: 2017 status report / A. Peacock, J. Leung, S. Larney, S. Colledge, M. Hickman, J. Rehm, G.A. Giovino, R. West, W. Hall, P. Griffiths, R. Ali, L. Gowing, J. Marsden, A.J. Ferrari, J. Grebely, M. Farrell, L. Degenhardt // *Addiction.* – 2018. – Vol. 113 (10). – P. 1905–1926.

133. Peters, K.Z. A brain on cannabinoids: the role of dopamine release in reward seeking and addiction / K.Z. Peters, E.B. Oleson, J.F. Cheer // *Cold Spring Harb Perspect Med.* – 2020. – Vol. 21. – P. a039305.

134. Ramsay, R.R. Molecular aspects of monoamine oxidase B / R.R. Ramsay // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2016. – Vol. 69. – P. 81–89.

135. Rao, P.S.S. Potential role of extracellular vesicles in the pathophysiology of drug addiction / P.S.S. Rao, K. O'Connell, T.K. Finnerty // *Mol. Neurobiol.* – 2018. – Vol. 55 (8). – P. 6906–6913.

136. Reisfield, G.M. Rational use and interpretation of urine drug testing in chronic opioid therapy / G.M. Reisfield, E. Salazar, R.L. Bertholf // *Annals of Clinical & Laboratory Science.* – 2007. – Vol. 37 (4). – P. 301–314.

137. Rich, M.T. Molecular and synaptic mechanisms regulating drug-associated memories: Towards a bidirectional treatment strategy / M.T. Rich, M.M. Torregrossa // *Brain Res. Bull.* – 2018. – Vol. 141. – P. 58–71.

138. Saadan, M. Principles of the pharmacological treatment of drug addiction / M. Saadan, J. Scuvée-Moreau, V. Seutin // *Rev. Med. Liege.* – 2013. – Vol. 68 (5–6). – P. 245–251.

139. Sadat-Shirazi, M.S. Oxidative stress enzymes are changed in opioid abusers and multidrug abusers / M.S. Sadat-Shirazi, M.R. Zarrindast, G. Ashabi // *J. Clin. Neurosci.* – 2020. – doi: 10.1016/j.jocn.2019.12.064.

140. Salarian, A. Opioid use disorder induces oxidative stress and inflammation: the attenuating effect of methadone maintenance treatment / A. Salarian, M. Kadkhodae, M. Zahmatkesh, B. Seifi, E. Bakhshi, Sh. Akhondzadeh, S. Adeli, H. Askari, M. Arbabi // *Iran. J. Psychiatry.* – 2018. – Vol. 13 (1). – P. 46–54.

141. Salsitz, E. Pharmacotherapy of opioid addiction: "Putting a real face on a false demon" / E. Salsitz, T. Wiegand // *J. Med. Toxicol.* – 2016. – Vol. 12 (1). – P. 58–63.

142. Scheefhals, N. Functional organization of postsynaptic glutamate receptors / N. Scheefhals, H.D. MacGillavry // *Mol. Cell Neurosci.* – 2018. – Vol. 91. – P. 82–94.

143. Scofield, M.D. The nucleus accumbens: mechanisms of addiction across drug classes reflect the importance of glutamate homeostasis / M.D. Scofield, J.A. Heinsbroek, C.D. Gipson, Y.M. Kupchik, S. Spencer, A.C. Smith, D. Roberts-Wolfe, P.W. Kalivas // *Pharmacol. Rev.* – 2016. – Vol. 68 (3). – P. 816–871.

144. Shang, Y. Opioid receptors: Structural and mechanistic insights into pharmacology and signaling / Y. Shang, M. Filizola // *Eur. J. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 763. – P. 206–213.

145. Siegel, S. Applying laboratory research: drug anticipation and the treatment of drug addiction / S. Siegel, B.M. Ramos // *Exp. Clin. Psychopharmacol.* – 2002. – Vol. 10 (3). – P. 162–83.

146. Stein, C. Opioid Receptors / C. Stein // *Annu. Rev. Med.* – 2016. – Vol. 67. – P. 433–451.

147. Strang, J. Opioid use disorder / J. Strang, N.D. Volkow, L. Degenhardt, M. Hickman, K. Johnson, G.F. Koob, B.D.L. Marshall, M. Tyndall, S.L. Walsh // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2020. – Vol. 6 (1). – P. 3.

148. Sverrisdóttir, E. A review of morphine and morphine-6-glucuronide's pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships in experimental and clinical pain / E. Sverrisdóttir, T.M. Lund, A.E. Olesen, A.M. Drewes, L.L. Christrup, M. Kreilgaard // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2015. – Vol. 10 (74). – P. 45–62.

149. Swetz, K.M. Safe use of opioids to manage pain in patients with cirrhosis / K.M. Swetz, E.C. Carey, R.H. Rho, W.D. Mauck, K.J. Whitford, T.J. Moynihan et al. // *Mayo. Clin. Proc.* – 2010. – Vol. 85. – P. 959.

150. Terunuma M. Diversity of structure and function of GABAB receptors: a complexity of GABAB-mediated signaling / M. Terunuma // *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* – 2018. – Vol. 94 (10). – P. 390–411.

151. Tipton, K.F. 90 years of monoamine oxidase: some progress and some confusion / K.F. Tipton // *J. Neural. Transm. (Vienna)*. – 2018. – Vol. 125 (11). – P. 1519–1551.

152. Valenza, M. Effects of Kappa opioid receptor blockade by LY2444296 HCl, a selective short-acting antagonist, during chronic extended access cocaine self-administration and re-exposure in rat / M. Valenza, K.A. Windisch, E.R. Butelman, B. Reed, M.J. Kreek // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2020. – doi: 10.1007/s00213-019-05444-4.

153. Vialou, V. Serum response factor and cAMP response element binding protein are both required for cocaine induction of  $\Delta$ FosB / V. Vialou, J. Feng, A.J. Robison, S.M. Ku, D. Ferguson, K.N. Scobie, M.S. Mazei-Robison, E. Mouzon, E.J. Nestler // *J. Neurosci.* – 2012. – Vol. 32 (22). – P. 7577–7584.

154. Wadekar, A.S. Understanding opioid use disorder (OUD) using tree-based classifiers / A.S. Wadekar // *Drug Alcohol Depend.* – 2020. – Vol. 208. – P. 107839.

155. Wang, S.C. Opioid addiction, genetic susceptibility, and medical treatments: a review / S.C. Wang, Y.C. Chen, C.H. Lee, C.M. Cheng // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20 (17). – P. E4294.

156. Willard, S.S. Glutamate, glutamate receptors, and downstream signaling pathways / S.S. Willard, S. Koochekpour // *Int. J. Biol. Sci.* – 2013. – Vol. 9 (9). – P. 948–959.

157. Wise, R.A. Dopamine and addiction / R.A. Wise, M.A. Robble // *Annu. Rev. Psychol.* – 2020. – Vol. 71. – P. 79–106.

158. World Drug Report. Vienna, Austria. United Nations office on drugs and crime; 2015. Available from: <https://www.unodc.org/wdr2015/>

159. Wright, W.J. Psychostimulant-induced adaptations in nucleus accumbens glutamatergic transmission / W.J. Wright, Y. Dong // *Cold Spring Harb Perspect Med.* – 2020. – Vol. 21. – P. a039255.

160. Wu, C. GABA receptors in brain development, function, and injury / C. Wu, D. Sun // *Metab. Brain Dis.* – 2015. – Vol. 30 (2). – P. 367–379.

## **ПРИЛОЖЕНИЯ**

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по УиВР

ФГБОУ ВО КубГМУ

Минздрава России, д.м.н., профессор



Т.В. Гайворонская

« 10 » 02 20 20 г.

АКТ

об использовании предложения в учебном процессе

1. Наименование предложения: "Основы патобиохимии аддиктивных расстройств".
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: кандидатская диссертация "Биохимическое обоснование совершенствования медицинской помощи лицам, зависимым от психостимуляторов".
3. Исполнитель: соискатель кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России Любченко Дмитрий Александрович.
4. Научный руководитель: заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, доктор медицинских наук, профессор И.М. Быков.
5. Научный консультант: заведующий кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины, доктор медицинских наук, профессор А.Н. Редько.
6. Дата использования предложения: с декабря 2019 года.
7. Эффективность внедрения: материалы диссертационного исследования используются для чтения лекций и проведения семинарских занятий со студентами 6-го курса лечебного и педиатрического факультетов в рамках дисциплины «Клиническая биохимия».

Заведующий кафедрой  
фундаментальной и клинической биохимии  
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России  
д.м.н., профессор

И.М. Быков

Автор предложения

Д.А. Любченко



УТВЕРЖДАЮ  
 Зам.главного врача по клинико-  
 экспертной работе  
 ГБУЗ «Наркологический диспансер»  
 министерства здравоохранения  
 Краснодарского края

  
 Г.Ю.Юсифова-Антонова  
 "10" февраля 2020 г.



### АКТ

об использовании предложения в лечебно-диагностическом процессе

1. Наименование предложения: усовершенствованный алгоритм оказания медицинской помощи больным с синдромом зависимости от психостимуляторов.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: кандидатская диссертация "Биохимическое обоснование совершенствования медицинской помощи лицам, зависимым от психостимуляторов".
3. Исполнитель: соискатель кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России Любченко Дмитрий Александрович.
4. Научный руководитель: заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, доктор медицинских наук, профессор И.М. Быков.
5. Научный консультант: заведующий кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины, доктор медицинских наук, профессор А.Н. Редько.
6. Дата использования предложения: с января 2020 года
7. Эффективность внедрения: Предложенный алгоритм позволил повысить эффективность коррекции метаболических нарушений у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов, проводимой на фоне лабораторного мониторинга основных показателей окислительного гомеостаза.

Зав. наркологическим отделением №1



А.И. Золотухин

Автор предложения



Д.А. Любченко



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
 ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
 «КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
 МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
 (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)

350063, г. Краснодар, ул. М. Седина, 4 тел. (861)268-36-84 факс (861)268-32-84 e-mail: corpus@ksma.ru  
 ИНН 2309023448 КПП 230901001 БИК 040349001

№ \_\_\_\_\_ от "07" 02 2020 г. на № \_\_\_\_\_ от "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2020 г.



УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской  
 работе ФГБОУ ВО КубГМУ  
 Минздрава России, д.м.н., профессор

А.Н. Редько

АКТ

об использовании предложения

1. Наименование предложения: лабораторный мониторинг эффективности коррекции биохимических нарушений у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: кандидатская диссертация "Биохимическое обоснование совершенствования медицинской помощи лицам, зависимым от психостимуляторов".
3. Исполнитель: соискатель кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России Любченко Дмитрий Александрович.
4. Научный руководитель: заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, доктор медицинских наук, профессор И.М. Быков.
5. Научный консультант: заведующий кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины, доктор медицинских наук, профессор А.Н. Редько.
6. Место внедрения: отдел клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии центральной научно-исследовательской лаборатории.
7. Дата использования предложения: с января 2019 года.
8. Эффективность внедрения:  
Предложенный алгоритм позволяет оценивать состояние метаболических систем крови больных с синдромом зависимости от психостимуляторов в процессе проведения лечения, что обеспечивает рациональную коррекцию проводимой терапии лечащими врачами.

Заведующая Центральной  
 научно-исследовательской лабораторией  
 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, к.м.н.

К.И. Мелконян

Автор предложения

Д.А. Любченко

УТВЕРЖДАЮ  
 Зам.главного врача по клинико-  
 экспертной работе  
 ГБУЗ «Наркологический диспансер»  
 министерства здравоохранения  
 Краснодарского края  
 Г.Ю.Юсифова-Антонова  
 "10" февраля 2020 г.



### АКТ

об использовании предложения в лечебно-диагностическом процессе

1. Наименование предложения: лабораторные диагностические алгоритмы мониторинга состояния больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: кандидатская диссертация "Биохимическое обоснование совершенствования медицинской помощи лицам, зависимым от психостимуляторов".
3. Исполнитель: соискатель кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России Любченко Дмитрий Александрович.
4. Научный руководитель: заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, доктор медицинских наук, профессор И.М. Быков.
5. Научный консультант: заведующий кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины, доктор медицинских наук, профессор А.Н. Редько.
6. Дата использования предложения: с января 2020 года
7. Эффективность внедрения:  
Предложенные алгоритмы позволили на более высоком доказательном уровне проводить оценку состояния больных с синдромом зависимости от опиоидов и психостимуляторов, прогнозировать развитие осложнений и контролировать эффективность проводимой терапии.

Зав. клинико-диагностической лабораторией

О.В. Макарова

Автор предложения

Д.А. Любченко