

Impact Factor:

ISRA (India) = 1.344
ISI (Dubai, UAE) = 0.829
GIF (Australia) = 0.564
JIF = 1.500

SIS (USA) = 0.912
ПИИЦ (Russia) = 0.179
ESJI (KZ) = 1.042
SJIF (Morocco) = 2.031

ICV (Poland) = 6.630
PIF (India) = 1.940

SOI: [1.1/TAS](#) DOI: [10.15863/TAS](#)

International Scientific Journal Theoretical & Applied Science

p-ISSN: 2308-4944 (print) e-ISSN: 2409-0085 (online)

Year: 2016 Issue: 2 Volume: 34

Published: 29.02.2016 <http://T-Science.org>

Vasila Karimbekovna Abdullaeva
associate professor, candidate of medical sciences,
head of department
Tashkent pediatric medical institute, Uzbekistan
vasila.abdullaeva@tashpmi.uz

SECTION 20. Medicine.

THE INTENSITY OF SYSTEMIC OXIDATIVE STRESS AND OPTIMIZATION OF THERAPEUTIC TACTICS IN PATIENTS WITH OPIOID DEPENDENCE

Abstract: Investigated the pathogenetic significance of systematic oxidative stress, depending on the duration of narcotization of opioids and availability of associated liver damage and further optimization of therapeutic tactics.

Key words: opioid addiction, oxidative stress, optimization of therapeutic tactics.

Language: Russian

Citation: Abdullaeva VK (2016) THE INTENSITY OF SYSTEMIC OXIDATIVE STRESS AND OPTIMIZATION OF THERAPEUTIC TACTICS IN PATIENTS WITH OPIOID DEPENDENCE. ISJ Theoretical & Applied Science, 02 (34): 66-71.

Soi: <http://s-o-i.org/1.1/TAS-02-34-11> **Doi:**  <http://dx.doi.org/10.15863/TAS.2016.02.34.11>

ИНТЕНСИВНОСТЬ СИСТЕМНОГО ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ У БОЛЬНЫХ С ЗАВИСИМОСТЬЮ ОТ ОПИОИДОВ

Аннотация: Изучено патогенетическое значение системного окислительного стресса в зависимости от длительности наркотизации опиоидами и наличия сопутствующего поражения печени с последующей оптимизацией терапевтической тактики.

Ключевые слова: зависимость от опиоидов, окислительный стресс, терапевтическая тактика.

В последнее время все большее внимание уделяется участию патохимических реакций в генезе многих заболеваний [2, с.60; 7, с.61]. Исследования доказали, что наркотическая зависимость сопровождается увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости, поражений печени, почек, дыхательной системы [8, с. 54; 10, с.11]. Изучение состояния печени при героиновой наркомании чрезвычайно важно, т.к. от этого зависит течение абстиненции, ибо обезвреживание и клиренс наркотика осуществляется печенью [9, с.437].

В литературе имеется достаточно сведений, констатирующих активацию свободно-радикального окисления и наличие эндогенной интоксикации при героиновой наркомании, показано усугубление липопероксидации, возрастание уровня оксида азота и перекисного гемолиза эритроцитов при увеличении дозы героина, а также корреляция низкого уровня NO и низкой концентрации в плазме антиоксидантов (витамина E и C) при длительной наркотизации

[11, с. 121; 12, с. 476]. Тем не менее, взаимосвязи уровня генерации активных форм кислорода (АФК) и особенностей течения абстинентного синдрома, влияния соматической патологии, не проводилось.

Целью исследования явилось изучение патогенетического значения системного окислительного стресса в зависимости от длительности наркотизации опиоидами и наличия сопутствующего поражения печени с последующей оптимизацией терапевтической тактики.

Материал и методы исследования. В исследование было включено 52 больных мужского пола в возрасте от 18 до 55 лет, имеющих клинически очерченную зависимость от наркотиков опиоидной группы (МКБ 10 - F11.2). Для проведения анализа значимости клинико-динамических факторов в развитии зависимости от опиоидов обследованные больные разделены нами на 2 группы: 1 группа больных, зависимых от опиоидов, в сочетании с соматическими



Impact Factor:

ISRA (India) = 1.344
ISI (Dubai, UAE) = 0.829
GIF (Australia) = 0.564
JIF = 1.500

SIS (USA) = 0.912
РИИЦ (Russia) = 0.179
ESJI (KZ) = 1.042
SJIF (Morocco) = 2.031

ICV (Poland) = 6.630
PIF (India) = 1.940

расстройствами, и группа сравнения представлена больными с зависимостью от опиоидов без соматического заболевания. Данные по основным соматическим расстройствам в основной группе исследования: наличие вирусных гепатитов В и С. Основными методами исследования были клинико-психопатологической, а также стандартизированные психологические методики: шкала патологического влечения к наркотику (Иванец Н.Н., Винникова М.А., 2001). Для определения интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) было проведено определение уровня малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови [4], активности каталазы в крови [3], определение среднемолекулярных пептидов (СМП) [2].

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе исследования нами выявлено, что уровень ферментемии в общей группе был выше контрольного, однако находился в пределах референс интервала (11-66 Ел), что указывает на отсутствие острого или хронического поражения печени. Более глубокий

анализ полученных данных позволил установить, что интенсивность генерации АФК в крови, а также активность аланинтрансферазы (АЛТ) у обследованных пациентов изменяется в широких пределах и возрастает с увеличением длительности наркотизации, присоединения поражения печени в виде токсико-инфекционного гепатита, что явилось основанием выделить группу пациентов со стажем наркотизации до 1 года – 8,3±2,1 мес. и лиц, употребляющих опий более 1 года – 20,2±9,8 мес.

При таком подходе к трактовке полученных данных удалось выявить, что у пациентов с длительностью наркотизации до 1 года имеется умеренно выраженная эндотоксемия (увеличение СМП в 3 раза) и окислительный стресс (увеличение МДА в 2,6 раза) на фоне снижения активности каталазы в 1,5 раза по сравнению с контролем, тогда как у лиц с длительностью наркотизации более 1 года снижение активности каталазы наблюдалось в 3,5 раза, а уровень МДА и СМП превышали контроль в 5,0 и 5,5 раза соответственно (табл.1).

Таблица 1
Генерация активных форм кислорода в крови больных в зависимости от длительности употребления опиоидов.

Группа больных	МДА, нмоль /мг белка	СМП, УЕ/мг белка	Каталаза, ммоль H ₂ O ₂ / млн. эрит *мин	АЛТ, Е/л
Контрольная группа (n=12)	0,51±0,09	0,021±0,001	40,1±1,7	30,3±3,9
Группа исследования (n=52)	1,82±0,72*	0,089±0,019*	22,7±5,9*	53,2±7,1*
Длительность наркотизации до 1 года (n=21)	1,31±0,10*	0,063±0,009*	26,9±1,1*	39,4± 2,7
Длительность наркотизации свыше 1 года (n=31)	2,61±0,13**	0,109±0,012**	11,6±0,9**	72,8±5,1**

Примечание. * - достоверно по отношению к контролю, $P < 0,05$; ** достоверно относительно длительности наркотизации до 1 года.

Как видно из табл. 1., усиление генерации АФК в крови у больных с зависимостью от опиоидов происходило с увеличением стажа наркотической зависимости и присоединения поражения печени. Различия показателей МДА, СМП, каталазы и АЛТ крови в зависимости от длительности наркотизации во всех случаях были достоверными ($p < 0,05$).

Активность АЛТ в среднем была повышена относительно контроля в 2,4 и 1,3 раза у лиц с

длительностью наркотизации более 1 года и до 1 года, составив 72,8±5,1 и 39,4±2,7 Е/л соответственно. Отметим, что ферментемия в 2-3 раза, превышающая норму, как правило, не сопровождается клиническими проявлениями, несмотря на наличие синдрома цитолиза [51].

Полученные нами результаты свидетельствуют о влиянии длительности наркотизации и сопутствующего ей поражения печени на степень окислительного стресса в

Impact Factor:

ISRA (India) = 1.344	SIS (USA) = 0.912	ICV (Poland) = 6.630
ISI (Dubai, UAE) = 0.829	ПИИЦ (Russia) = 0.179	PIF (India) = 1.940
GIF (Australia) = 0.564	ESJI (KZ) = 1.042	
JIF = 1.500	SJIF (Morocco) = 2.031	

крови при зависимости от опиоидов. Поражение печени скудно проявляется клинически, однако о функциональном поражении гепатоцитов свидетельствует системный окислительный стресс, который развивается при истощении антиоксидантной мощности организма и депо антиоксидантов в печени.

Как показали наши наблюдения, окислительный стресс сопровождается эндогенной интоксикацией, т.к. взаимодействие АФК с молекулами белковой природы приводит к образованию низкомолекулярных продуктов ($M_r < 5000$ Да), обладающих токсическим действием – СМП-273.

Одним из важнейших неблагоприятных негативных последствий хронической наркотизации опиатами является физическая зависимость, проявляющаяся специфическими поведенческими нарушениями, и как ее следствие – развитие абстинентного синдрома. На течение абстинентного синдрома существенно влияют характерные для синдрома зависимости от опиоидов соматические расстройства – гепатотоксичность и иммунодефицит.

Так, согласно нашим данным, в период воздержания от наркотиков у больных при синдроме зависимости от опиоидов были выявлены аффективные, идеаторные, поведенческие и вегетативные компоненты патологического влечения, актуализация которых отличалась вариабельностью, пароксизмальностью или волнообразностью, а характер был прямо противоположен действию опиоидов.

Таким образом, особенностью биохимических нарушений гомеостаза у больных-наркоманов, употребляющих опиоиды, является развитие усиления генерации АФК в крови, следствием чего является развитие эндотоксемии в виду накопления продуктов деградации макромолекул. Вероятно, столь разительное увеличение изученных параметров явилось следствием недостаточности защитной системы, включающей как ферменты с антипероксидным и антирадикальным механизмом действия, так и резерв жирно- и водорастворимых биоантиоксидантов в печени [179]. Возможно, эндогенная интоксикация и окислительный стресс связаны и с поражением печени, они влияют на течение абстинентного синдрома, т.к. у больных с высоким уровнем МДА и СМП абстиненция протекала дольше и тяжелее.

Необходимо отметить, что наши результаты исследования состояния антиоксидантной системы у больных, употребляющих опиоиды, свидетельствуют об угнетении ферментативного звена антиоксидантной защиты и необходимости включения препаратов, обладающих

антиоксидантными свойствами, при лечении данной категории больных. Купирование окислительного стресса необходимо для нормализации мембранодеструктивных процессов в организме, в первую очередь, в мозге и печени, что обеспечит адекватность метаболизма в микросомальной окислительной системе препаратов, используемых в лечении – антидепрессантов, нейролептиков и др., оптимизирует постнаркотическую детоксикацию, что позволит укоротить течение абстинентного синдрома и снизить его тяжесть.

Учитывая выявленные патохимические особенности течения острой и хронической наркотической интоксикации опиатами, а также наличие системного окислительного стресса в крови у лиц, зависимых от опиоидов, традиционная терапевтическая тактика была оптимизирована следующим образом: включена патогенетическая терапия с воздействием на метаболические процессы с использованием антиоксидантов, применены индивидуальные подходы к назначению психотропных средств в рамках существующих стандартов терапии. При купировании опиоидного абстинентного синдрома использовались психофармакологические препараты согласно протоколу лечения опиоидной зависимости [6], направленные на купирование его основных компонентов: анальгетики (диклофенак), транквилизаторы (сибазон), а также средства, направленные на подавление патологического влечения к наркотику (карбамазепин). К данной схеме в некоторых случаях для купирования патологического влечения к наркотику добавлялся нейролептик. Ограниченное использование нейролептиков у больных с коморбидной патологией было связано с парадоксальными клиническими эффектами за счет усиления психомоторного возбуждения, высокой частотой побочных эффектов с развитием явлений нейролептического синдрома (акатизии), неврологических осложнений. При включении в схему лечения нейролептика его выбор определялся особенностями психопатологического компонента абстинентного синдрома. У больных, зависимых от опиоидов с коморбидной патологией, при проведении терапии абстинентного синдрома в качестве патогенетической терапии вирусных гепатитов проводилась массивная инфузия коллоидных и кристаллоидных растворов, растворов глюкозы с коррекцией электролитного состава крови и кислотно-щелочного равновесия. Адекватная инфузионная терапия приводила к улучшению общего состояния больных и повышала переносимость применяемых при купировании абстинентного синдрома лекарственных средств. Наряду с традиционной в

Impact Factor:

ISRA (India) = 1.344	SIS (USA) = 0.912	ICV (Poland) = 6.630
ISI (Dubai, UAE) = 0.829	РИИЦ (Russia) = 0.179	PIF (India) = 1.940
GIF (Australia) = 0.564	ESJI (KZ) = 1.042	
JIF = 1.500	SJIF (Morocco) = 2.031	

качестве патогенетической мембранопротекторной терапии назначался альфа-токоферол в дозе 800 мг/сут на 2 приема. Также больным с коморбидной патологией в течение всего курса терапии назначались гепатопротекторы. Дозы употребляемых лекарственных средств определялись с учетом биологических факторов: суточная доза употреблявшегося героина, длительность наркотизации, конституция и вес больного. Для снижения риска осложнений и минимизации побочных действий психотропных средств назначались возможно меньшие дозы препаратов в группе больных с коморбидной патологией. На этапе постабстинентных расстройств препаратами выбора были антидепрессанты и нейрорепарационные средства.

В процессе исследования было проведено сравнение эффективности традиционной терапии

и оптимизированного лечения с применением антиоксиданта альфа-токоферола. Пробы крови забирали до медикаментозного купирования абстинентного синдрома, а также после прохождения 2-недельной реабилитации. Избыточное образование АФК при абстиненции инициирует процесс перекисное окисление липидов (ПОЛ) в крови пациентов обеих клинических групп (табл. 2), что подтверждается возрастанием уровня МДА в зависимости от длительности наркотизации относительно нормы. Важнейшая роль в регуляции свободно-радикальных процессов принадлежит антиоксидантному ферменту каталазе, который функционирует сопряженно и ингибирует ПОЛ на стадии активации кислорода, зарождения и разветвления цепного процесса.

Таблица 2
Генерация активных форм кислорода в крови в зависимости от длительности употребления опиоидов.

Показатели	МДА, нмоль /мг белка*мин		СМП, УЕ/мг белка		Каталаза, ммоль H ₂ O ₂ / млн. эрит *мин	
	До 1 года	Более 1 года	До 1 года	Более 1 года	До 1 года	Более 1 года
контроль	0,51±0,09		0,021±0,001		40,1±1,7	
До лечения	1,31±0,10**	2,61±0,13**	0,063±0,009**	0,109±0,010**	26,9±1,1**	11,6±0,9**
Традиционный метод лечения	1,24±0,09**	2,94±0,10**	0,059±0,009**	0,099±0,012**	24,1±1,1**	12,4±1,1**
Оптимизированный метод лечения	0,82±0,10***	1,33±0,10***	0,033±0,009***	0,045±0,012***	38,1±0,9*	35,8±2,1**

*Примечание. * - достоверно по отношению к традиционному способу лечения, P < 0,05; ** достоверно относительно контроля, (P < 0,05), *** - достоверно относительно до лечения (P < 0,05).*

Сравнительное обследование двух групп больных наркоманией, получавших различное лечение – традиционное и оптимизированное в сочетании с альфа-токоферолом показывает более выраженный лечебный эффект биорегулируемой антиоксидантной терапии. При традиционном способе лечения больных, уровень МДА был достоверно выше показателя до лечения в подгруппе с длительностью наркотизации более 1 года и достоверно не отличался от показателя до лечения в подгруппе с длительностью наркотизации до 1 года, что

указывает на отсутствие эффекта традиционной терапии на показатели окислительного стресса. Более того, у лиц, имеющих поражение печени, окислительный стресс на фоне традиционной терапии усиливался (табл.2).

При использовании альфа-токоферола в составе оптимизированной терапии отмечалось понижение уровня МДА у пациентов обеих групп, хотя его концентрация не достигала контрольных величин. Обращает внимание, что активность каталазы восстанавливалась до контрольного уровня у всех пациентов и

Impact Factor:

ISRA (India) = 1.344	SIS (USA) = 0.912	ICV (Poland) = 6.630
ISI (Dubai, UAE) = 0.829	РИИЦ (Russia) = 0.179	PIF (India) = 1.940
GIF (Australia) = 0.564	ESJI (KZ) = 1.042	
JIF = 1.500	SJIF (Morocco) = 2.031	

статистически не отличалась от уровня контрольной группы. Также примечательно то, что имелись достоверные отличия эффективности оптимизированной терапии с включением антиоксиданта относительно традиционной по показателям МДА, СМП и каталазы.

Как у лиц, длительно злоупотребляющих опиатами, так и у наркоманов со стажем в пределах 1-года оптимизированная терапия с включением антиоксиданта оказывала положительный эффект, более выраженный у пациентов с длительностью наркотизации более 1 года. У них отмечалось более значимое снижение относительно исходного уровня СМП и МДА, что доказывает вклад печени в развитие системного окислительного стресса при опиоидной наркомании, а также то, что восстановление антиоксидантной мощности организма приводит к купированию окислительного стресса.

Увеличение активности каталазы в результате оптимизированного лечения с применением антиоксиданта привело не только к снижению интенсивности генерации АФК в крови, но и к снижению уровня СМП. Уровень СМП понизился относительно показателя до лечения в 2,4 раза в подгруппе с длительностью наркотизации более 1 года и в 1,9 раза – у лиц с длительностью наркотизации до 1 года.

Изучение периода абстиненции у пациентов, получавших оптимизированное лечение с включением антиоксиданта, показало, что значительно сокращается длительность абстинентного синдрома, снижается патологическое влечение к наркотику, а низкая интенсивность генерации АФК в крови

коррелирует с эффективностью терапии. Включение альфа-токоферола в комплекс оптимизированной терапии при зависимости от опиоидов способствует устойчивому и пролонгированному подавлению свободно-радикального окисления в крови, наблюдающемуся сразу после лечения.

Выводы

1. Интенсивность генерации активных форм кислорода в крови у зависимых от опиоидов возрастает с увеличением длительности наркотизации и сопутствующим поражением печени, проявляясь увеличением малонового диальдегида, среднемолекулярных пептидов и угнетением активности каталазы в 5,0; 5,5 и 3,5 раза относительно контроля соответственно ($p < 0,05$).

2. С учетом выявленных мембрано-деструктивных нарушений в состав патогенетической терапии наркозависимых больных обосновано включение антиоксиданта альфа-токоферола, на фоне лечения которым отмечалось значимое снижение относительно исходного уровня среднемолекулярных пептидов (в 2,4 раза) и малонового диальдегида (в 2,0 раза), сокращение длительности абстинентного синдрома, редукция патологического влечения к наркотику. Включение альфа-токоферола в комплексе оптимизированной терапии зависимости от опиоидов способствует устойчивому и пролонгированному подавлению свободнорадикального окисления в крови, наблюдающемуся сразу после лечения.

References:

1. Bohan NA (2008) Neyrobiologicheskie problemy izucheniya addiktivnyh rasstroystv (obzor regionalnyh issledovaniy) // N.A.Bohan / Sibirskiy vestnik psihiatrii i narkologii., №1, pp. 59-63.

2. Gabrielyan NI, Levitskiy ER, Dmitriyev AA et al. (1985) Skringovyi metod opredeleniya "srednih molekul" v biologicheskikh jidkostyah: Metodicheskiye rekomendatsii. Moscow, 26 p.

3. Zubkova SM, Bah AN (1976) Kolichestvennoye opredeleniye aktivnosti katalazy krovi // S.M.Zubkova, A.N.Bah. / Rukovodstvo k laboratornym zanyatiyam po biologicheskoy himii. – Moscow: Meditsina, pp.81-83.

4. Stalnaya ID, Garishvili TG (1977) Metod opredeleniya malonovogo dialdegida s pomoshyu tiobarbiturovoy kisloty/ // I.D.Stalnaya,

T.G.Garishvili / Sovremennye metody v biohimii. - Moscow: Meditsina, pp. 66-68.

5. Dudko TN (2011) Sovremennye podhody k reabilitatsii bolnyh s zavisimostyu ot PAV. // Klinicheskiye i organizatsionnye voprosy narkologii. / Pod red. E.A.Koshkinoy. Moscow: Genius Media, 580 p.

6. Tursunhodjaeva LA (2014) Protokol lecheniya opioidnoy zavisimosti. Shifr mejdunarodnoy klassifikatsii bolezney - F11.2 / L.A.Tursunhodjaeva, R.P.Korshikova // Tashkent, 7 p.

7. Abdullaeva VK (2016) Clinical-psychological and pathochemical mechanisms of the opioid addiction of persons with comorbid pathology. ISJ Theoretical & Applied Science, 01(33):58-63.



Impact Factor:

ISRA (India)	= 1.344	SIS (USA)	= 0.912	ICV (Poland)	= 6.630
ISI (Dubai, UAE)	= 0.829	PIHHI (Russia)	= 0.179	PIF (India)	= 1.940
GIF (Australia)	= 0.564	ESJI (KZ)	= 1.042		
JIF	= 1.500	SJIF (Morocco)	= 2.031		

8. Abdullaeva VK (2012) Clinico-dynamic features of psychopathological disorders at heroin addiction young age. / V.K.Abdullaeva, S.N.Nurkhodjaev // Medical and Health Science Journal, Prague, Czech Republic, Vol.10, pp.52 – 55.

9. Kaplan IY (2000) Somatic and Neurological Complications in Drug Addicts / I.Y. Kaplan, A.A. Kozlov // J. European Psychiatry - Vol. 15, № 2. - pp. 436-439.

10. Khalsa JH (2008) Medical Consequences of Drug Abuse and Cooccurring Infections: Research at the National Institute on Drug Abuse / J.H. Khalsa, G. Treisman, E. McCance-Katz, E. Tedaldi // Subst. Abus, Vol. 29, № 3. - pp. 5-16.

11. Koob GF (2006) The neurobiology of addiction / G.F. Koob, M. Le Moal; Eds. G.F. Koob. San Diego: Academic press, 490 p.

12. Lee W (2003) Drug-induced hepatotoxicity // N. Engl. J. Med. – Vol. 349. – pp. 474–485.

