

УДК 615.015.6:571.1
© Коллектив авторов

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ НАРКОМАНИЯХ.

В.В.ЛЕЛЕВИЧ, М.И.СЕЛЕВИЧ, Л.Ф.ПАНЧЕНКО*, А.Г.ВИНИЦКАЯ,
С.В.ЛЕЛЕВИЧ.

Гродненский государственный медицинский институт, 230015, Беларусь, Гродно,
Горького, 80, тел./факс : (0152) 33-66-79 ,

*НИИ наркологии МЗ РФ 121921, Москва, Малый Могильцевский пер., 3, 241-95-90

В обзоре дана характеристика обмена веществ (белковый, углеводный, липидный) в тканях экспериментальных животных при моделировании опийной наркомании, а также у больных наркоманией.

Ключевые слова: наркотики, морфин, кокаин, метаболизм, белки, углеводы, липиды.

В последние годы наметилась тенденция к увеличению числа больных, страдающих наркоманиями [1], значительно повысилась частота злоупотребления различными психоактивными веществами без явных признаков зависимости от них. Круг потребляемых психоактивных соединений расширяется за счет наркотиков, изготовленных кустарным путем, которые обладают высокой токсичностью и приводят к более ранним и тяжелым соматоневрологическим и психическим последствиям [2].

Клиническая картина наркотической зависимости, вызванной разными по химической природе препаратами, обнаруживает значительное сходство основных симптомов заболевания, характера его динамики, осложнений и исхода. Несомненно, что картина наркоманий, обусловленных приемом различных наркотических веществ имеет свои особенности в силу того, что каждый наркотик обладает специфическими фармакологическими свойствами. Однако сопоставление клинических характеристик различных форм наркоманий показывает единство основных их проявлений. Эти симптомы складываются из синдрома "психической" и "физической" зависимости. Сюда входят психическое влечение к наркотику, повышение толерантности к препарату, физическое влечение, связанное с развитием чувства физического комфорта на фоне действия наркотика и, наконец, абстинентный синдром при прекращении приема наркотического вещества [3].

Несмотря на существенные различия фармакологических спектров действия различных наркотиков, всех их объединяют общие свойства, главным из которых является способность вызывать эйфорию [4]. Многие симптомы наркоманий, закономерности их динамики и развития, характер и стадии абстинентного синдрома также имеют много общих черт, хотя естественно специфические свойства каждого наркотика играют определенную роль в формировании целостной клинической картины зависимости. Анализ этих данных приводит отдельных

исследователей [5] к предположению о возможности существования общих патогенетических механизмов при различных типах наркоманий.

Взаимозаменяемость некоторых наркотических веществ, отсутствие абстинентного симптомокомплекса при замене одного из них другими [6, 7], широкое распространение полинаркоманий [2] также свидетельствует о наличии общих звеньев в механизме действия различных наркотиков.

В процессе формирования наркомании как болезни, токсические эффекты наркотических веществ начинают играть все более заметную роль. При этом "мишенью" для нежелательных эффектов наркотика становятся не только нейроны, но и другие клетки организма. Поступая в организм в токсических дозах, наркотический препарат оказывает влияние на большинство органов и тканей, так как он и его метаболиты вызывают в ткани каскад изменений на молекулярном уровне, которые приводят к нарушению гормонального фона, изменяют баланс нейромедиаторных систем ЦНС. Полагают, что неблагоприятное действие наркотических веществ и их метаболитов может реализоваться на уровне рецепторов (внеклеточных и, возможно, внутриклеточных), что вызывает изменение биохимического статуса клетки-мишени. Результатом этого становится наблюдаемая в ЦНС при действии опиатов и психостимуляторов активация дофаминергической системы положительного подкрепления, которой отводится важная роль в формировании физической зависимости от наркотика [8,9]. На самом деле картина соматического поражения на фоне приема наркотиков представляет собой сочетание всех возможных путей их влияния на организм, а преобладание одного из них обусловлено длительностью наркотизации, особенностей химической природы и метаболизма наркотика, а также способностью клетки-мишени к метаболической адаптации.

Принимая во внимание, что клинические аспекты наркоманий достаточно полно отражены в учебных пособиях и руководствах [3,10,11], а также в научных обзорах [12], в данной работе мы попытались оценить метаболический статус у экспериментальных животных (крысы, мыши) при моделировании у них наркотической зависимости и синдрома отмены, а также у больных опишной наркоманией. При этом будут рассмотрены основные показатели, характеризующие белковый, углеводно-энергетический, липидный и другие обмены при данной патологии. Следует отметить, что имеющиеся к настоящему времени данные литературы по выше указанным аспектам изучаемой проблемы весьма немногочисленны и достаточно противоречивы. В этой связи мы попытались обобщить имеющиеся сведения по данному вопросу и представить их заинтересованному читателю под соответствующими разделами, исходя из типа обмена веществ и вида наркотика.

Состояние метаболизма при морфиновой интоксикации

Прежде чем перейти к изложению материала по влиянию опишной наркомании на обмен веществ, следует остановиться на фармакокинетике морфина. Еще не так давно было принято считать, что морфин сам по себе малотоксичен, а соматическая патология у опишных наркоманов связана с введением в их организм "грубых" препаратов, в состав которых входят токсические примеси. В настоящее время установлена возможность синтеза морфина и кодеина в организме млекопитающих, что ставит вопрос о роли этих соединений как естественных медиаторов синаптической нервной передачи, опосредованной опиоидными рецепторами. Однако концентрация эндогенного морфина и кодеина в ткани головного мозга не превышает 1 пмоль/г [13], тогда как после подкожной инъекции морфина в дозе 5 мг/кг массы его концентрация в мозговой ткани достигает 180 нг/г, а в плазме крови - примерно 1 мкг/мл [14], т.е. превышает эндогенные уровни на 3-5 порядков. Морфин примерно одинаково распределяется в различных органах, причем в тех тканях, где он активно метаболизируется (печень, почки) концентрация связанных форм на 1-2 порядка превышает уровни свободного морфина [15]. Другие

авторы отмечают, что уже через 10 минут после в/бр введения морфина он обнаружен в миокарде, печени, селезенке, поджелудочной железе, тонком кишечнике; через 160 минут морфин обнаружен в париетальных клетках желудка [16]. Так, после инъекции морфина в дозе 30 мг/кг спустя 4 часа в большинстве органов (кроме скелетной мышцы) обнаруживается его свободная форма в концентрации от 6 до 12 мкг/г. В нервной ткани морфин избирательно не накапливается, но признаки толерантности к нему сохраняются в течении одного года даже после однократного введения, а конъюгированные с биомолекулами продукты метаболизма радиоактивно-меченого морфина в концентрации 10-20 нг/г обнаружены в мозге через три недели после однократной инъекции [17].

В организме примерно 45 % дозы морфина экскретируется в виде морфин-3-глюкуронида, около 0,3 % - как морфин-6-глюкуронид [18]. Кроме того, образуется морфин-3-эфирное производное сульфата. Около 7 % морфина претерпевает N-деметилирование неспецифическими монооксигеназами микросом и экскретируется в виде норморфина. Морфин и кодеин способны взаимопревращаться в реакциях O-метилирование-деметилирование. Наконец, в катализируемой морфин-6-дегидрогеназной реакции морфин окисляется до морфинона [19]. Причем имеются данные о том, что токсичность морфина может быть связана именно с его окислением до морфинона, который реагирует с SH-группами белков и вызывает снижение внутриклеточной концентрации восстановленного глутатиона [20] - важного компонента антиокислительной защиты клетки.

а) белковый обмен

При хроническом введении морфина крысам повышается синтез высокомолекулярных синаптических белков [21]. Показано, что через 1 час после введения морфина (130 мг/кг) синтез растворимых белков в стволе мозга крыс тормозится, а затем усиливается. У животных с наркотической зависимостью стимуляция белкового синтеза в стволе мозга под действием морфина более выражена [22]. Добавление морфина к бесклеточной системе, выделенной из мозга контрольных и хронически получавших морфин мышей, не оказывало влияния на биосинтез белков, но полисомы из мозга мышей, получавших наркотик, более активно участвует в синтезе белка по сравнению с полисомами мозга контрольных животных [23].

По данным других авторов [24], введение морфина уменьшает скорость синтеза белка в печени и почти не изменяет ее в мозге, при этом синтез белка тормозится на этапе элонгации полипептидной цепи. Некоторые исследователи [25] отмечают, что при введении животным морфина (в/м, от 5 до 100 мг/кг в сутки в течение 5 недель) у них почти в два раза увеличивается удельная радиоактивность белков в сыворотке крови и скелетных мышц. При этом биосинтез белка в мозге под действием морфина усиливается на 32 %, а в почках на 17 %. В печени, сердце и селезенке крыс, получавших морфин, не обнаружено достоверных изменений биосинтеза белка по сравнению с контрольными животными. Авторы заключают [25], что значительное повышение включения метки из 2-¹⁴C-глицина в белки сыворотки крови при отсутствии изменений их радиоактивности в печени связано с быстрым выведением синтезированных альбуминов в кровь.

При исследовании начального этапа биосинтеза белка в печени крыс показано, что непродолжительное введение морфина (1 % раствор, 30 мг/кг массы в сутки, 6 дней) сопровождается угнетением общего уровня аминоацилирования тРНК смесью ¹⁴C-аминокислот гидролизата белка на 24 % [26]. При сопоставлении уровня аминоацилирования тРНК отдельными мечеными аминокислотами обнаружена неоднотипная картина: под действием морфина снижается уровень аминоацилирования тРНК валином и лейцином, практически не изменяется по сравнению с контролем аминоацилирование тРНК триптофаном и глутаминовой кислотой, несколько повышается аминоацилирование тРНК глицином и в

значительной степени (на 25 %) - фенилаланином [26]. В этих условиях в селезенке снижалось аминокислотирование тРНК триптофаном [27].

Необходимо отметить, что при введении морфина наблюдаются идентичные изменения процесса аминокислотирования тРНК, как и под влиянием этанола [28]. В связи с этим не исключено, что существует определенная направленность в характере влияния этанола и морфина на начальный этап биосинтеза белка и наличие общих звеньев в механизме действия этанола и наркотических веществ на метаболические процессы в организме. Можно лишь предположить, что именно эти звенья имеют непосредственное отношение к патогенезу наркотической зависимости [29].

б) углеводно-энергетический обмен

При введении крысам гидрохлорида морфина (в/б, 30 мг/кг массы в течение 6 дней) в печени подопытных животных по сравнению с контрольными содержание лактата снижается на 45 %, пирувата - на 53 %, малата - на 59 % и α -кетоглутарата - на 32 % [30], что указывает на значительное угнетение гликолиза и окислительных процессов. Этими же авторами [30] выявлено, что после 5-недельного введения морфина в печеночной ткани происходит снижение активности лактатдегидрогеназы, что приводило к накоплению лактата. В этой ситуации не выявлено изменений в активности малатдегидрогеназы и в содержании пирувата, глутамата, малата и α -кетоглутарата между опытной и контрольной группами животных. Поскольку при однократной инъекции морфина указанные изменения имеют место, а при длительном - отсутствуют, это, вероятно, может свидетельствовать о реализации компенсаторных возможностей организма животных.

Другие авторы [31] отмечают, что при исследовании образцов печени и мозга крыс через 30, 60 и 120 минут после в/б введения гидрохлорида морфина в дозе 10 мг/кг активность лактатдегидрогеназы не изменилась. Содержание лактата в крови уменьшилось через 30 минут, в печени - через 60 минут и увеличилось в головном мозге через 30 минут. При этом концентрация пирувата в этих тканях не изменилась [32]. Введение мышам морфина (п/к, 30 минут в дозах 5, 10 и 20 мг/кг массы) сопровождалось повышением в крови уровня глюкозы [33]. Инъекции морфина крысам (1-15 мг/кг, в/б) сопровождалась повышением утилизации глюкозы в базальных ганглиях [34]. Кроме того, морфин *in vitro* в концентрации 10^{-5} - 10^{-3} М увеличивал активность Na^+ , K^+ -АТФазы в синапсосамах при неизменной активности Ca^{2+} -АТФазы [35]. Стимулирующее действие морфина на Na^+ , K^+ -АТФазу синапсом блокировал налоксон (10^{-4} - 10^{-5} М).

Некоторые исследователи [36] отмечали активацию ферментов деградации ГАМК (ГАМК-аминотрансфераза и дегидрогеназа янтарного полуальдегида) и сукцинатдегидрогеназы в мозжечке, коре больших полушарий и стволе мозга крыс при хронической морфиновой интоксикации (7 дней, 20-40 мг/кг массы в/б) и через различные сроки (1, 3, 7 суток) после отмены наркотика. Сравнение полученных результатов при хронической морфиновой и алкогольной интоксикациях показало, что в обоих случаях наблюдаются сходные изменения параметров метаболизма ГАМК. Полагают [36], что при развитии физической зависимости от этих наркотических соединений включаются аналогичные механизмы компенсации недостатка субстратов ЦТК за счет минорного ГАМК-шунга.

в) липидный обмен

Признаки повреждения печени наблюдаются уже в первые часы после однократного введения морфина животным. При в/б инъекции крысам 50 мг/кг наркотика активность сывороточной АЛТ и АСТ возрастала в 3-4 раза через 1 час после начала опыта [37]. Длительное введение морфина существенно влияет на синтез фосфолипидов в печени и головном мозге [38]. При инъекции крысам морфина (5 -100 мг/кг, в/м, в течение 5 недель) биосинтез липидов в тканях, оцениваемый по включению в них $2\text{-}^{14}\text{C}$ -глицина, изменяется неодинаково [25]. При этом удельная радиоактивность общих липидов сердца, мозга и скелетной мышцы возрастала по сравнению с контролем на 42, 44 и 129 % соответственно. В то же

время включение метки в липиды селезенки и почек не изменялось под действием морфина, а биосинтез липидов печени снижался на 40 % [25]. После введения мышам морфина (30 минут, 5, 10 и 20 мг/кг п/к) в крови понижалось содержание триацилглицеринов, тогда как уровень холестерина в ней не изменялся [33]. Наряду с этим установлено, что потребление морфина (0,1 % раствор в питьевой воде в течение 28 дней) вызывало увеличение в плазме крови содержания холестерина [39].

В другой серии экспериментов на мышах через 16 часов после введения морфина (100 мг/кг) активность сывороточной АСТ возрастала в 6,5 раза, что совпадало с началом микровезикулярной жировой инфильтрации гепатоцитов [40]. К 48 часам от начала опыта эти изменения захватывали все клетки печени, а начиная с 69 часа происходило постепенное восстановление нормальной морфологической картины. Интересно отметить при этом, что рассасывание липидных включений в гепатоцитах идет несмотря на продолжающееся распространение наркотика в организме из имплантированной таблетки. Напротив, обратная эволюция алкогольного ожирения печени наступает только после прекращения поступления этанола [40].

Установлено, что при хроническом введении морфина крысам (в течение 7 дней, в возрастающих дозах от 20 до 40 мг/кг массы в/бр) в печени увеличивается содержание общих липидов, холестерина, фосфолипидов, триацилглицеринов и лизофосфатидилхолина при одновременном снижении количества фосфатидилхолина [41]. В этих условиях через сутки после отмены наркотика большинство показателей липидного обмена приходило к норме, за исключением лизофосфатидилхолина и фосфатидилхолина, уровень первого был повышен, а второго - снижен. Через 3 суток абстинентного синдрома понижено количество холестерина и общей фосфолипидной фракции. В то же время спустя 7 суток после отмены морфина гидрохлорида в печени животных снижена концентрация сфингомиелина и кардиолипина и повышена - фосфатидилэтаноламина [41].

Ряд данных свидетельствует в пользу центральных механизмов ожирения печени под воздействием морфина. Установлено, что введение морфина в желудочек мозга в дозах от 20 до 100 мг/кг массы через 16 часов приводило к 1,5-4-х кратному возрастанию сывороточной АЛТ [40]. Вместе с тем повышение активности трансаминаз полностью блокируется гипофизэктомией [42]. Следовательно, повреждающие эффекты морфина могут быть опосредованы его влиянием на гипофизарно-адреналовую систему. Известно, что однократные инъекции морфина стимулируют кортикальный ответ надпочечников за счет гиперсекреции АКТГ. При этом морфин способствует выбросу до 50 % запаса адреналина надпочечников в течении 24 часа после его введения [43]. Установлено, что инфузия катехоламинов сопровождается ожирением печени у собак [44]. В основе этого действия лежит способность адреналина усиливать периферический липолиз, что приводит к повышенной мобилизации свободных жирных кислот из жировой ткани в печень с последующей активацией процесса биосинтеза триацилглицеринов и отложение их в виде жира. Следует отметить при этом, что этот механизм ожирения печени является ведущим и при потреблении больших доз алкоголя.

Введение животным морфина в течение 7 дней (20-40 мг/кг массы в/бр) приводит к снижению в мозжечке количества фосфатидилэтаноламина, кардиолипина и повышению в нем уровня фосфатидилхолина и холестерина. При этом в стволе мозга понижается концентрация фосфатидилэтаноламина. В аналогичных условиях в коре больших полушарий снижается уровень общих липидов и холестерина [45]. Через 1 сутки после отмены морфина в стволовой части мозга снижается количество фосфатидилэтаноламина и холестерина и повышается - фосфатидилхолина. Через 3-е суток синдрома отмены в мозжечке увеличивается содержание фосфатидилэтаноламина и снижается его уровень в стволе мозга. В мозжечке и коре больших полушарий снижается концентрация общих липидов. Увеличено количество фосфатидилэтаноламина в мозжечке и коре больших

полушарий спустя 7 суток после отмены наркотика, понижается содержание общих липидов и сфингомиелина в стволе мозга и фосфатидилхолина в коре [46].

В синапсоматальной фракции мозга мышей, зависимых от морфина, снижалось включение ^{14}C -холина в фосфатидилхолин, свидетельствующее о замедлении биосинтеза данной фракции фосфолипида в нервной ткани [47]. Инъекция морфина (10 мг/кг) животным, лишенным наркотика, стимулировало включение ^{14}C -холина в фосфатидилхолин, но не оказывало эффекта при остром введении и при зависимости от морфина [47].

Некоторые исследователи отмечают [48], что в головном мозге крыс с физической зависимостью от морфина и при синдроме отмены возрастает активность кальцийзависимой фосфолипазы C_2 . Авторы считают, что ионы Ca^{2+} и фосфолипаза C_2 участвуют в патогенезе физической зависимости от морфина.

Недавно было показано, что морфин влияет на текучесть липидного бислоя в мембранах нервных клеток как *in vivo*, так и *in vitro* [49]. *In vitro* микровязкость мембраны клеток гиппокампа уменьшалась при концентрации наркотика 10 нМ. Противоположные эффекты обнаружены при воздействии налоксона в концентрации 1 нМ. Низкие, но достоверно эффективные количества агентов свидетельствуют об участии рецепторных участков нейронов в модуляции параметров текучести мембран. По-видимому, занятый лигандом опиоидный рецептор претерпевает конформационные изменения, которые, в свою очередь, способствуют структурным изменениям липидного домена.

Однако частично флуидизирующий эффект морфина может определяться и непосредственным специфическим и неспецифическим взаимодействием наркотика с липидами мембраны. Последнее может реализоваться в клетках, обедненных опиоидными рецепторами. В настоящее время не установлено, может ли молекула морфина влиять на микровязкость липидов в клетках, практически лишенных опиоидных рецепторов, например, в гепатоцитах или эритроцитах.

В печени потенциация токсических свойств морфина происходит вследствие окисления его цитохромом Р-450 в микросомах и морфин- γ -дегидрогеназой в цитозоле. Продукты микросомальной активации морфина на данный момент не идентифицированы. Сообщается только, что индуктор цитохрома Р-450 фенотербитал способствует более заметному выходу АЛТ, АСТ из клеток печени в плазму крови, а ковалентное связывание дегидроморфина с белком зависит от O_2 и НАДФН [37].

Состояние метаболизма при кокаиновой интоксикации

Метаболизм кокаина включает N-деалкилирование до норкокаина и гидролиз эфирных групп с образованием экгонина, бензоилэкгонина или бензоилнорэкгонина [50]. В свою очередь норкокаин претерпевает дальнейшее окисление до N-оксиноркокаина, который может вызывать повреждение гепатоцитов. Наряду с этим, N-оксиноркокаин может окисляться до 1-нитроксид-норкокаина [51]. При восстановлении последнего образуются нитроксидные радикалы и супероксидный анион, запускающие реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Известно, что кокаин (60 мг/кг) при в/бр введении мышам вызывает центрилобулярный некроз печени [48]. Развитие острого некроза гепатоцитов обнаружено и у больных кокаиновой наркоманией [52]. После 4-х недельного введения кокаина в дозах, повышающихся с 10 до 20 мг/кг массы [53], отмечалось тяжелое поражение печени, что сопровождалось повышением активности аминотрансфераз в сыворотке крови и накоплением в печеночной ткани липидов. Следует отметить, что этанол потенцирует гепатотоксичность кокаина, что проявлялось повышением содержания липидов и снижением уровня восстановленного глутатиона [48].

Другие исследователи [54] показали, что кокаин в условиях белкового дефицита в пищевом рационе тормозил накопление в печени жира. При этом

обнаружено снижение содержания в ней триацилглицеринов, в плазме крови увеличивалась концентрация общих липидов и богатых триацилглицеринами β -липопротеинов. При сбалансированном белковом питании кокаин снижал содержание холестерина в печени и богатых холестерином β -липопротеинов в плазме крови. Авторы считают, что понижение накопления жира в печени обусловлено усиленным выведением триацилглицеринов в кровь [54].

Установлено, что кокаин блокирует механизм захвата моноаминов, увеличение которых в области рецепторов ведет к повышению оборота фосфоинозитидов в норадреналинергических синапсах [55]. Кроме того, в физиологической концентрации кокаин угнетает активность натриевых каналов, что оказывает противоположное влияние на гидролиз инозитолфосфолипидов. Показано, что кокаин (1-5 мМ) ингибировал увеличение концентрации свободного Ca^{2+} (индуктора фосфолипаз A_2 и C) в цитозоле изолированных гепатоцитов крыс, индуцированное адреналином (10 мМ), и выход глюкозы в условиях стимулирования этого процесса дибутирил-цАМФ (100 мкМ) [56]. Токсичность кокаина, являющегося местным анестетиком и психостимулятором, а также его влияние на обмен веществ определяется, скорее всего, теми же механизмами, которые обсуждались нами при воздействии морфина.

Особенности метаболизма при употреблении других наркотических средств.

В крови крыс после введения наркотических анальгетиков отмечено снижение содержания глюкозы, молочной и пировиноградной кислот [57]. При этом параллельно увеличивается секреторная активность коры надпочечников и снижается функциональная активность щитовидной железы.

Так, при введении животным барбитуратов (фенобарбитал) (100 мг/кг массы в/бр, в течение 10 дней) в гепатоцитах обнаружено 50 %-ное снижение скорости реакций глуконезогенеза. Причем установлено, что это понижение связано с ингибированием фосфоенолпируваткарбоксикиназы и пируваткиназы [58]. При всех видах наркоманий (гашишная, героиновая, кокаиновая) отмечена тенденция к гипогликемии крови, которую авторы [59] связывают с хронической интоксикацией наркотиками или неправильным питанием больных.

У больных опиатной наркоманией, находящихся в состоянии абстиненции, в фосфолипидах мембран эритроцитов обнаружено резкое снижение содержания ненасыщенных жирных кислот и повышение насыщенных. При этом уменьшается концентрация арахидоновой и увеличивается пальмитиновой жирных кислот. Характер изменений состава жирных кислот в фосфолипидах мембран эритроцитов сохраняется, но в меньшей степени и при прекращении приема наркотиков, а также после проведенного лечения [60].

При обследовании пациентов с героиновой наркоманией обнаружена более низкая холестеринемия (общая и липопротеинов высокой плотности) и более высокая триацилглицеринемия, чем у контрольных лиц [61]. При этом не отмечено существенных различий в содержании аполипопротеинов A_1 и B . У лиц, эпизодически употребляющих наркотические вещества, выявлены признаки хронического гепатита [61], в крови была умеренно повышена активность АСТ и АЛТ. В период воздержания от наркотиков активность АСТ в плазме крови была повышенной в 3 раза, а АЛТ - в 5 раз. Другие исследователи отмечают повышенную активность АСТ, АЛТ и ГГТП в плазме крови больных героиновой наркоманией [59, 62].

Установлено, что у пациентов, злоупотребляющих препаратами конопли, из всех изученных показателей в сыворотке крови наиболее патогенетически значимым является дестабилизация липидного обмена [63].

Перекисное окисление липидов при наркоманиях

В настоящее время считают, что активация ПОЛ лежит в основе механизмов токсичности ряда химических соединений, таких как четыреххлористый углерод, бромтрихлорэтан, парацетамол, алкоголь и др. [64,65].

Вопросы влияния различных наркотических веществ на процессы ПОЛ и их возможные механизмы достаточно полно отражены в работах отечественных авторов [66,67,68]. В связи с этим мы остановимся лишь на общих закономерностях пероксидации липидов в различных органах и тканях при острой и хронической наркотической интоксикации, а также при синдроме отмены наркотика.

В экспериментах на крысах установлено, что морфин как при остром, так и хроническом введении стимулировал ПОЛ в ткани печени, головного мозга и сердца [67]. При этом увеличивалась проницаемость мембран гепатоцитов, что способствовало выходу в систему циркуляции перекисей липидов и сывороточных аминотрансфераз. Отмена наркотика или одновременное введение антиоксиданта α -токоферола приводило к нормализации биохимического состояния печени и уменьшало интенсивность ПОЛ.

Через 24 часа после отмены морфина (в/бр, в возрастающих дозах от 10 до 40 мг/кг массы в сутки, 7 дней) или промедола (10-15 мг/кг) отмечается активация ПОЛ в мембранах печени и мозга крыс [68]. В этой ситуации в плазме крови происходило резкое снижение содержания витамина Е, аскорбиновой кислоты и SH-групп [69,70].

У больных опийной наркоманией в плазме крови выявлены существенные и прямо зависящие от ее стадии и деятельности нарушения со стороны метаболических параметров, в том числе характеризующих состояние клеточных мембран, что проявляется особенностями динамических изменений ПОЛ антиокислительной системы [71]. При инкубации гепатоцитов с кокаином высвобождение лактатдегидрогеназы - маркера деструкции мембран - предшествовало росту ПОЛ. Добавление в среду инкубации антиоксиданта α -токоферола снижало образование ПОЛ, но не предотвращало мембранотоксического действия кокаина и выхода лактатдегидрогеназы [72]. Другой антиоксидант дефероксеамин оказывал мембранозащитное действие путем ингибирования продукции кислородных радикалов, что приводило к снижению индуцированного кокаином высвобождения лактатдегидрогеназы. Авторы [72] заключают о патогенетической роли свободно-радикальных процессов в гепатотоксичности кокаина.

Следовательно, при воздействии различных наркотиков в организме экспериментальных животных, как правило, усиливаются процессы ПОЛ. Аналогичные изменения выявлены и в плазме крови больных наркоманией. Активация ПОЛ при введении наркотических анальгетиков приводит, в большинстве случаев, к истощению в клетке растворимых в липидах антиоксидантов (токоферол, каротиноиды и др.), а также аскорбата и восстановленного глутатиона, что сопровождается нарушениями проницаемости биологических мембран и их барьерной функции, и в конечном итоге к гибели клетки.

Таким образом, весь представленный нами выше материал свидетельствует о наличии существенных нарушений обмена веществ (белковый, углеводно-энергетический, липидный) у животных при введении им различных наркотических соединений, а также у больных опийной наркоманией. Как острое, так и хроническое введение наркотиков неоднозначно влияет на метаболизм белков, аминокислот, углеводов и липидов. Причем эти различия обусловлены дозой, способом введения и сроком действия наркотика. Однако, общим моментом при развитии физической зависимости от наркотика как у животных, так и у лиц, страдающих наркоманией, является повышение в печени содержания триацилглицеринов, увеличение активности сывороточных аминотрансфераз (АЛТ, АСТ, ГГТП) и активация процессов ПОЛ в тканях, что в конечном итоге приводит к поражению органов и тканей, и нарушению их функций.

В заключение следует заметить, что в настоящее время существуют различные метаболические гипотезы относительно причин, приводящих к развитию физической зависимости от наркотических веществ. Однако единой теории, объясняющей механизм наркотической зависимости, а также абстинентного

синдрома, нет. Некоторые экспериментаторы считают, что общим и основным звеном патогенеза различных типов наркоманий являются характерные изменения работы ряда нейромедиаторных систем ЦНС (дофаминовой и др.), осуществляемые под контролем опиоидных и других рецепторов [5]. Другие авторы полагают, что в развитии физической зависимости от наркотических соединений существенную роль играют нарушения метаболизма нуклеиновых кислот [27], белков [29], липидов [45,48], а также процессов перекисного окисления липидов [66,71] в организме. Причем, каждый исследователь главенствующую и основную роль отводит тому вопросу, которым непосредственно сам занимается. Естественно, не все они имеют одинаковое значение в формировании патологической картины наркоманий. С нашей точки зрения только сочетание всех выше названных факторов, связанных как с общими патогенетическими механизмами наркоманий, так и с индивидуальными эффектами конкретных препаратов, в конечном счете, очевидно, в значительной мере и определяют формирование целостной клинической картины заболевания.

Все изложенное свидетельствует о том, что отмеченные изменения в обмене белков, углеводов и липидов следует учитывать в наркологической практике при ремиссии и лечении больных наркоманией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохина И.П., Иванец Н.Н., Дробышева В.Я. (1998). Вестник РАМН, N 7, 29-36.
2. Клименко Т. (1995). Врач. N 4. 34-36.
3. Пятницкая И.Н. (1994) Наркомании :Руководство для врачей. М. Медицина.
4. Чернобровкина Т.В., Аркавий И.В. (1992). Проблемы медико-социальной реабил. больных в психиатр. и наркол. - Тез. докл. М., 113-122.
5. Анохина И.П., Коган Б.М., Маньковская И.В. и др. (1990) Фармакол. и токсикол., 53 (4), 4-9.
6. Eddy N., Holbach H., Isbell H et al. (1966) Psychopharmacol. Bull., 3. 1-12.
7. Mo A., Chen P., Morison J. (1977) In: Alcohol and Opiates., N.Y. 157-169.
8. Пирожков С.В., Панченко Л.Ф. (1991) Вопр. мед. химии, N 2, 2-10.
9. Иванец Н.Н., Анохина И.П., Стрелец Н.В. (1997) Журн. неврол. и психиатр., 97 (9), 4-11.
10. Макаров В.В., Киселев Л.И. (1991) Наркология: Учебное пособие. Красноярск. Изд. ун-та.
11. Фридман Л.С., Флеминг Н.Ф., Робертс Д.Г., Хайманс С.Е. (1998) Наркология. М., СПб.: Бином, Невский Диалект.
12. Stolerman J. (1993) G. Neuropsychopharmacol., 15(1). 29-37.
13. Kosterlitz H.W. (1987) Nature. 330. 606.
14. Jahannesson T., Woods H.A. (1964) Acta Pharmacol., (Kbh). 21. 381-396.
15. Woods L.A. (1954) J. Pharmacol. Exp. Ther., 112. 158-175.
16. Xu Zhenbo, Wu Jiawen, Wang Bingkang, Wang Wendong (1998) J. West China Univ. Med. Sci., 29 (1). 29-32.
17. Misra A.L., Mitchell C.L., Woods L.A. (1971) Nature., 232. 48-50.
18. Romberg R.W., Lee L. (1995) J. Anal. Toxicol., 19 (3), 157-162.
19. Yamano S., Kageura E., Ishida T., Taki S. (1985) J. Biol. Chem., 260, 5259-5264.
20. Ohno Y., Nagamatsu K., Kawaniski T. et al., (1988) Biochem. Pharmacol., 37, 2862-2863.
21. Clonet D.H. (1975) Catecholamines and Behav., 2. 167-172.
22. Ronback A.L., Hasson E. (1986) Biochem. Pharmacol., 35(21), 3685-3692.
23. Craves F.B., Loh H.H., Meyerhoff J.L. (1978) J. Neurochem., 31(5), 1309-1316.
24. Retz K., Steele M. (1982) J. Mol. Pharmacol., 22 (3), 706-714.

25. Сушкова В.В., Стогний Н.А., Касьянова Н.Н. и др., (1992) Укр. биохим. журн., 64(4), 116-119.
26. Гулый М.Ф., Синицкий В.Н., Стогний Н.А. и др., (1992) Вопр. мед. химии. 38(3), 48-50.
27. Гулый М.Ф., Сушкова В.В., Касьянова Н.Н. (1990) Докл. АН УССР, Сер. Б, N9, 60-62.
28. Сушкова В.В., Касьянова Н.Н., Васильева С.М., Гулый М.Ф. (1988) Вопр. мед. химии, N3, 21-24.
29. Copeland R.L., Pradhan S.N. (1989) Drug Dev. Res., 17(2), 169-174.
30. Гулый М.Ф., Синицкий В.Н., Стогний Н.А. и др., (1992) Вопр. мед. химии, 38(3), 48-50.
31. Сатаповская В.И., Величко М.Г. (1988) Ред. ж. Известия АН БССР. Сер. биол. н. Мн., Деп. в ВИНТИ 19.07.88. N 5803- В 88.
32. Satakovskaya V.I., Velichko M.G. (1988) Alcohol Drugs and Tobacco Prev. and Contr., 371.
33. Ali B.H. (1995) Endocrinology, 136(1), 407-409.
34. Beck T., Wenzel J., Kuschinsky K., Kriegelstein J. (1989) Brain Res., 497(2), 205-213.
35. Nishikawa T., Shimizu S.I. (1990) J. Pharm. and Pharmacol., 42(1), 68-71.
36. Виницкая А.Г., Лелевич В.В. (1997) Материалы научн. сессии БелГИУВ "Актуальные проблемы медико-биологической науки", Мн. 121-123.
37. Corrcia M.A., Wong J.S., Salivon E. (1984) Chem. Biol. Interact., 49, 255-268.
38. Harris R.A., Dann A., Harris L.S. (1974) Res. Commun Chem. Phat. Pharmacol., N 9, 289-300.
39. Bryant H.J., Kuta C.C., Story J.A., Yim George K.W. (1988) Biochem. Pharmacol., 37(19), 3777-3780.
40. Needham W.P., Schuster L., Kanel G.C., Thompson M.L. (1981) Toxicol. Appl. Pharmacol., 58, 157-170.
41. Селевич М.И., Лелевич В.В., Развадовский Ю.Е. (1998) 2-я межд. научн.-практ. конф. "Наука-производству", Гродно, 195-198.
42. Chang Y.Y.H., Ho J.K. (1979) Biochem. Pharmacol., 88, 1373-1377.
43. Thureson-Klein A., Wang-Yang J., Ho J.K. (1978) Experientia (Basel), 34, 773-774.
44. Feigelson E.B., Pfoff W.W., Karmen A., Steinberg D. (1961) J. Clin. Invest., 40, 2171-2179.
45. Селевич М.И., Лелевич В.В. (1997) Нейрохимия, 14(4), 392-396.
46. Селевич М.И., Лелевич В.В. (1997) Укр. биохим. журн., 69(1), 107-110.
47. Natsuki R. (1992) Jap. J. Alcohol-stud and Drug Depend., 27(1), 57-70.
48. Powell C.J., Connolly A.K., Charles S.J. (1991) Toxicol. Lett., 55(2), 171-178.
49. Heron D.S., Sjinitzky M., Zamir N., Samuel D. (1982) Biochem. Pharmacol., 31, 2435-2438.
50. Crouch D.J., Alburges M.E., Spanbauer A.C. et al. (1995) J. Anal. Toxicol., 19(6), 352-358.
51. Inabe T. (1988) Can. J. Physiol. Pharmacol., 67, 1154-1157.
52. Gaumann M., Criblez D., Koelz H.R. (1991) Schweiz. Med. Wochenschr., 121 (38), 26.
53. Pirozhkov S.V., Watson R.R., Eskelson C.D. (1993) Adr. Biosciences., 86, 609-618.
54. Ramos-Aliaga R., Placencia M. (1987) Arch. Latinoamer. nutr., 37(2), 282-294.
55. Kim Seung S., Reith Moarten E.A. (1988) Biochem. Pharmacol., 37(4), 773-775.
56. Engelking L.R., Anwer M.S., McConnel J et al., (1990) Pharmacology, 40(3), 129-136.
57. Иганова А.С., Болотникова О.И., Семенов К.В., Крылов С.С. (1991) Фармакол. коррекция гипоксич. состояний. Гродно, 366-367.
58. Argaud D., Halimi S., Cateloni E., Leverve Y. (1991) Diabete et Met., 17(2), 19.
59. Golding F.S., Diaz R.C. (1989) Circ. farm., 47(302), 89-102.

60. Ломановский Н.С., Кобзарь О.Н., Нелюбина С.Н. (1989) Стресс и иммунитет - Тез. докл. Всесоюзн. конф. Ростов на/Д, 239-240.
61. Непесова О.Б., Керими Н.Б., Семененко Т.А. (1991) Хроническое воспаление и заболел. органов пищеварения - Тез. докл. Харьков. 53.
62. Непесова О.Б., Беркелиева С.Ч. (1991) 5 конф. биохимиков респ. Сред. Азии и Казахстана - Тез. докл. Ташкент. 316.
63. Чернобровкина Т.В., Аркавий И.В., Пирогова Л.Б., Олферьев А.М. (1994) Тр. Моск. НИИ психиатрии. Москва. 157-163.
64. Albano E., Poli G., Chiarpotto E. et al., (1983) Chem. Biol. Interact., 47. 249-263.
65. Aldrich T.K., Fisher A.B., Cadenas E., Chance B. (1963) J. Lab. Clin. Med., 101. 66-78.
66. Панченко Л.Ф., Пирожков С.В., Немаловский А.В. и др., (1998) Вопр. наркол., N 1, 50-53.
67. Панченко Л.Ф., Конь И.Я., Соловьева А.Г. и др., (1994) Вопр. наркол., N 4, 60-64.
68. Константинопольский М.А., Пирожков С.В., Соловьева А.Г. и др., (1992) Эксперим. и клин. фармакол., 55(1). 21-24.
69. Panchenko L.F., Pirozhkov S.V., Soloviova A.G., Usmanova N.N. (1995) Alcohol and Alcohol., 30(4), 506.
70. Панченко Л.Ф., Пирожков С.В., Соловьева А.Г. (1991) 5 конф. биохимиков респ. Средней Азии и Казахстана - Тез докл. Ташкент. 79.
71. Панченко Л.Ф., Пирожков С.В., Соловьева А.Г. (1995) Вопр. наркол., N 2, 32-36.
72. Goldlin Ch., Boelsterli U.A. (1991) Experimentia, 47, 32.

Поступила 12.04.99

METABOLIC DISTURBANCES IN DRUG ADDICTIONS

V.V.LELEVICH, M.I.SELEVICH, L.F.PANCHENKO*, A.G.VINITSKAYA, S.V.LELEVICH

Grodno State Medical Institute, 80 Gorky Street, 230015 Grodno, Belarus,
tel./fax.: (0152) 33-66-79

*Research Institute on Addictions, 3 Malyj Mogil'tsevsky Str., 121921, Moscow, Russia,
241-95-90.

The metabolic disturbances caused by compulsory drug intake into animals and men were characterized. The probable mechanisms of these disturbances are discussed.

Key words: drugs, morphine, cocaine, metabolism, proteins, carbohydrates, lipids.