

**ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ, СИСТЕМА  
АНТИПЕРОКСИЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ И ПАТОЛОГИЯ  
ПЕЧЕНИ И СЕРДЦА У ПОДРОСТКОВ,  
ЗЛОУПОТРЕБЛЯЮЩИХ ГЕРОИНОМ**

**Л.Ф.ПАНЧЕНКО, С.В.ПИРОЖКОВ, А.В.НАДЕЖДИН,  
В.Ю.БАРОНЕЦ, Н.Н.УСМАНОВА.**

Научно-исследовательский институт наркологии МЗ РФ, Москва, 121921  
Мал.Могильцевский пер. 3, факс: (095)241-09-81

Известно, что многократное употребление наркотиков опийной группы почти в 100% случаев сопровождается патологическими изменениями в ткани печени. Ранее было показано, что однократное и хроническое введение морфина сопровождается активацией свободно-радикального перекисного окисления липидов (СПОЛ) в мембранах клеток печени, сердца и мозга. При этом в системе циркуляции как у животных, получавших инъекции морфина, так и у взрослых больных морфинизмом нарастает содержание перекисей липидов. Цель настоящей работы - оценить изменения показателей, отражающих цитолитические процессы в печени и миокарде, а также содержание компонентов системы антипероксильной защиты плазмы крови в группе подростков, употребляющих героин. Исследования проводили на группе из 20 подростков мужского пола, возраста 14-16 лет, со средним стажем систематического употребления героина 1,7 года. Кровь отбирали в течение 48 ч после поступления в больницу. В качестве контроля использовали 13 образцов плазмы крови здоровых подростков, не употреблявших наркотики. В группе подростков-наркоманов средняя активность сывороточной аланинтрансаминазы, характеризующей цитолитический процесс в ткани печени, статистически достоверно превышала величину в контрольной группе в 1,7 раза; средняя активность миокардиальной изоформы лактатдегидрогеназы (ЛДГ) - в 1,4 раза. Содержание перекисей липидов в плазме крови наркоманов достоверно повышено в среднем на 20%. Наблюдалась высокая степень корреляции между уровнем перекисей липидов в плазме крови и активностью миокардиальной ЛДГ в группе потребителей героина ( $r=0,76$ ;  $P<0,01$ ). Не обнаружено влияния героина на содержание компонентов системы антипероксильной защиты плазмы крови: витамина Е, аскорбиновой кислоты, SH-групп белков. Сделан вывод, что повреждение миокарда при употреблении подростками героина может быть связано с активацией СПОЛ.

**Ключевые слова:** героин, наркомания, перекиси липидов, повреждение сердца

**ВВЕДЕНИЕ.** На территории России масштабы употребления наркотиков молодежью приобрели характер эпидемии. По данным 1989 г. 10% школьников 8-11 классов и учащихся ПТУ гор. Москвы принимали наркотики и токсические вещества [1], в 1994 г. - 18,9% [2]. Согласно опросу учащихся одного московского

профессионального училища, проведенному в 1996 г., пробовали психоактивные вещества 78% человек [3].

Повторное употребление наркотиков опийной группы почти в 100% случаев сопровождается патологическими изменениями в ткани печени [4,5]. Последние носят характер хронического персистирующего гепатита у 75% больных [6]. Гистологический анализ позволяет выявить нарастание степени инфильтрации ткани печени лимфоцитами малых размеров, сочетающееся с портальным фиброзом и умеренной пролиферацией желчных канальцев. Во время морфометрического анализа биоптатов печени героиновых наркоманов обнаружена синусоидальная дилатация, воспалительные и фибротические изменения терминальной печеночной вены [7]. Нередко причиной гепатита у больных наркоманией является вирусная инфекция, проникающая в организм при использовании нестерильных инъекционных игл.

Другим распространенным последствием злоупотребления наркотиками является повреждение миокарда. Оно чаще встречается при использовании препаратов психостимулирующего действия. Имеется множество сообщений об инфаркте миокарда, фибрилляции желудочков, блокаде проведения возбуждения в ткани сердца и внезапной смерти при острой кокаиновой интоксикации [8,9]. Длительный прием метамфетамина приводит к развитию дилатационной кардиомиопатии [10], а однократное введение амфетамина может вызвать инфаркт миокарда [11].

Следует отметить, что большинство данных о соматических последствиях наркотизма получены на взрослых людях. Однако, в связи с резким омоложением контингента потребителей наркотических средств, особую актуальность для практической медицины приобретает изучение распространенности соматической патологии, обусловленной приемом наркотиков, у подростков-наркоманов.

Цель настоящей работы - оценить изменения показателей, отражающих цитолитические процессы в печени и миокарде, а также содержание компонентов системы антипероксидальной защиты плазмы крови в группе подростков, употребляющих героин.

**МЕТОДИКА.** Исследования проводили на группе из 20 подростков, возраста 14-17 лет, проходивших лечение в наркологической больнице N 19 гор. Москвы. У всех больных была диагностирована героиновая наркомания, сформирован абстинентный синдром. Средний срок систематического приема героина составил 1,7 года. Пациенты практиковали в основном внутривенное употребление раствора героина, который вводили от 1 до 3 раз в день в суточной дозе 0,1-0,8 г (в среднем 0,38 г). Степень тяжести героинового абстинентного синдрома была квалифицирована как тяжелая у 6, средняя - у 11 и легкая - у 3 больных. Контрольную группу составили 13 подростков-спортсменов того же возраста.

Все пациенты получали терапию алифатическими фенотиазинами (аминазин или тизерцин) в дозе до 150 мг в сутки парентерально или перорально; хлорпротексен - до 250 мг, феназепам - 4 мг и финлепсин - 600-800 мг в сутки. При нарушениях сна назначали гипнотики (родедорм, имован), антидепрессант тритико (150-450 мг в сутки на 1-3 приема).

Уровень перекисей липидов в плазме определяли по методу Gorog et al. [12] с использованием тиобарбитуровой кислоты; содержание аскорбиновой кислоты - по изменению оптической плотности при 520 нм при восстановлении



2,6-дихлорфенолиндифенола [13]. Для анализа содержания SH-групп белков плазмы использовали реагент Элмана [14].

Витамин Е определяли флуориметрически [15]. Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) определяли с помощью диагностических наборов (Диакон-Синтэко), а изоферментов лактатдегидрогеназы (ЛДГ) - по методу Hardy [16].

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Механизм токсического действия морфина и его производных на клетки висцеральных органов точно не установлен. Известно, что радиоактивно-меченые фрагменты молекулы морфина необратимо связываются с белками нейроцитов и клеток печени [17]. Во фракции частиц клеток печени меченый морфин или его метаболиты избирательно реагируют с белками с молекулярной массой 33 кДа и 50-53 кДа [18]. Накопление метки в мембранах органелл коррелирует с признаками повреждения гепатоцитов.

Нами установлено (табл.), что в исследуемой группе подростков-наркоманов средняя активность сывороточной аланинтрансаминазы (АЛТ), характеризующей цитолитический процесс в ткани печени, статистически достоверно выше в 1,7 раза по сравнению с контрольной группой. Значительное превышение верхней границы нормы для АЛТ у потребителей героина наблюдалось в 25% случаев. Таким образом, примерно в 1 случае из 4 у подростков, употребляющих героин, имеются признаки цитолиза.

Средняя активность миокардиальной изоформы лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в плазме крови подростков-наркоманов увеличена в 1,4 раза (табл.) При этом, как и в предыдущем случае, существенное превышение верхней границы нормы отмечено у 21% пациентов.

*Таблица.* Активность клеточных ферментов, содержание перекисей липидов и компонентов системы антипероксидальной защиты в плазме крови здоровых подростков и злоупотребляющих героином ( $\bar{X} \pm m$ ).

Показатель	Группа	
	Контрольная	Подростки-наркоманы
Лактатдегидрогеназа (миокардиальная изоформа), Е/л	$125 \pm 6,6$	$179 \pm 20^*$
Аланинаминотрансфераза Е/л	$25,8 \pm 3,8$	$43,5 \pm 4,8^{**}$
Аскорбиновая кислота мкмоль/л	$33,0 \pm 3,5$	$45,2 \pm 7,6$
SH-группы белков, мкмоль/л	$323 \pm 20$	$296 \pm 12$
Витамин Е, мкмоль/л	$11,7 \pm 1,1$	$13,9 \pm 0,7$
Перекиси липидов, мкмоль/л	$30,1 \pm 0,73$	$36,5 \pm 0,7^{**}$

*Примечание:* достоверность различий средних между подопытной и контрольной группами: \* -  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ .

Развитие сердечной патологии более типично для злоупотребления кокаином и другими психостимуляторами. Однако, в эксперименте на собаках наблюдали поражение миокарда - вакуолизацию мышечных волокон, увеличение размеров митохондрий - под действием героина, который вводили в дозе 6,5 мг/кг в течение 10 дней [19].

Следует отметить, что величины активности АЛТ и миокардиальной формы ЛДГ между собой не коррелировали. Данный факт свидетельствует о возможности независимого поражения печени и миокарда у больных героиновой наркоманией.

Метаболиты морфина с электрофильными свойствами могут не только непосредственно повреждать белки микросом, но, как полагают, способны инициировать свободно-радикальное перекисное окисление липидов (СПОЛ) мембран. Установлено, что однократное и хроническое введение морфина сопровождается активацией СПОЛ в мембранах клеток печени, сердца и мозга [20]. При этом в системе циркуляции как у животных, получавших инъекции морфина, так и у взрослых больных морфинизмом нарастает содержание перекисей липидов и существенно снижается уровень антиоксидантных факторов - витамина Е и аскорбиновой кислоты, а также показателя "суммарной величины тушения пероксильного радикала", отражающего мощность антипероксильной системы плазмы крови [21,22].

Содержание перекисей липидов в плазме крови наркоманов достоверно повышено в среднем на 20% (табл.). При этом отмечена высокая степень корреляции между уровнем перекисей липидов в плазме и активностью миокардиальной лактатдегидрогеназы у подростков-наркоманов ( $r=0,76$ ;  $P<0,001$ ) и отсутствие корреляции между содержанием перекисей липидов и активностью АЛТ.

Не обнаружены существенные отклонения от нормы содержания компонентов антипероксильной защиты плазмы крови: витамина Е, аскорбиновой кислоты, SH-групп белков. Таким образом, повреждение ткани сердца при регулярном употреблении подростками героина может быть связано с активацией СПОЛ и накоплением перекисей липидов в плазме крови. Однако, учитывая тот факт, что активность системы антипероксильной защиты плазмы у потребителей героина не претерпела существенных изменений, можно предположить, что избыточное количество перекисей образовалось не в общем кровотоке, а поступило из печени в составе липопротеинов очень низкой плотности. Ведь именно печень является основным местом метаболической активации морфина и, следовательно, перекисной деградации подвергаются прежде всего липиды микросомальных мембран гепатоцитов. Поскольку сборка липопротеиновых частиц происходит в микросомах, образовавшиеся перекиси входят в состав экспортируемых липидов. Далее липопротеины, содержащие перекиси липидов, могут захватываться клетками миокарда и оказывать цитотоксический эффект.

Работа поддержана грантом Российского гуманитарного научного фонда N 98-06-08057

## ЛИТЕРАТУРА

1. Глазов А.А., Кузнец М.Е., Полубояринов А.А., Цетлин М.Г. (1989) *Вопр.наркол.*, N 3, 42-46.
2. Кошкина Е.А., Паронян И.Д., Константинова Н.Я., Русских Н.Н., Столпник Л.П. (1994) В кн. Актуальные проблемы медико-социальной реабилитации больных алкоголизмом и наркоманией Москва, Орел: Моск. НИИ психиатрии, 80-83.
3. Бузина Т.С., Должанская Н.А., Лозовская И.С. (1996) *Вопр.наркол.*, N 2, 64-66.

4. *Рохлина М.Л.* (1990) В кн. Актуальные проблемы соматопсихиатрии и психосоматики: Тезисы докладов на Пленуме правления общества, Челябинск, сент., 1990, М: Всесоюзное научное общество психиатров, 225-227.
5. *Trigueiro de Araujo M.S., Gerard F., Chossegros P., Porto L.C., Barlet P., Grimaud J.-A.* (1990) *Virchows Arch. Anat.*, **417**, 497-503.
6. *Marks V., Chapple P.A.L.* (1967) *Br. J. Addict.*, **62**, 189-196.
7. *Trigueiro de Araujo M.S., Gerard F., Chossegros P., Porto L.C., Barlet P., Grimaud J.-A.* (1990) *Virchows Arch. Anat.*, **417**, 497-503.
8. *Gilder S.S.B.* (1987) *S. Afr. Med. J.*, **71**, 1.
9. *Wang T., Hadidi F., Triana F., Bargout M.* (1988) *Am. J. Med. Sci.*, **295**, 569-571.
10. *Jacobs L.J.* (1989) *Clin. Cardiol.*, **12**, 725-727.
11. *Packe G.P., Garton M.J., Jennings K.* (1990) *Brit. Heart J.*, **64**, 23-24.
12. *Gorog P., Kotak D.C., Kovacs I.B.* (1991) *J. Clin. Pathol.*, **44**, 765-767.
13. *Omaye S.T., Turnbull J.D., Sauberlich H.E.* (1978) *Meth. Enzymol.*, **52**, 302-310.
14. *Wayner D.D.M., Burton G.M., Ingold K.U.* (1986) *Biochim. Biophys. Acta*, **884**, 119-123.
15. *Desai I.D.* (1984) *Meth. Enzymol.*, **105**, 138-147.
16. *Hardy S.M.* (1965) *Nature*, **206**, 933-934.
17. *Correia M.A., Wong J.S., Salivan E.* (1984) *Chem.-Biol. Interact.*, **49**, 255-268.
18. *Nagamatsu K., Hasegawa A.* (1992) *Biochem. Pharmacol.*, **437**, 2631-2635.
19. *Paterna S., Campisi D., Valenza M., Valentino B., Farina-Lipari E., Montaina G., Cannistraro F., Martino S., Marsala G., Di Pascuale P., Cristofalo S.* (1990) *Clin. e ter. cardiov.*, N 1, 15-23.
20. *Константинопольский М.А., Пирожков С.В., Соловьева А.Г., Панченко Л.Ф., Барков Н.К.* (1992) *Эксперим.и клин.фармакол.*, N 1, 21-24.
21. *Панченко Л.Ф., Пирожков С.В., Соловьева А.Г.* (1995) *Вопр. наркол.*, N 2, 32-36.
22. *Panchenko L.F., Pirozhkov S.V., Soloviova A.G., Usmanova N.N.* (1995) *Alcohol and Alcoholism*, **30**, N 4, 506.

Поступила 15.06.99



**LIPID PEROXIDATION, PEROXYL RADICAL-SCAVENGING SYSTEM OF BLOOD  
PLASMA, AND LIVER AND HEART PATHOLOGY IN TEEN-AGERS  
ABUSING HEROIN**

PANCHENKO L.F., PIROZHKOV S.V., NADEZHGIN A.V., BARONETZ V.Y.  
USMANOVA N.N.

Research Institute for Drug Addiction, Moscow, Mal.Mogiltsevsky 3,  
tel(fax):(095)241-09-81

Chronic opiate intoxication has been shown to cause various pathologic changes in the liver almost in 100% of cases. Earlier it has been demonstrated that acute or chronic morphine intoxication evokes activation of lipid peroxidation in the liver, heart, and brain cells. The aim of the present work was to assess parameters reflecting cytolysis in the liver and heart, and the plasma content of factors contributing to the peroxyl radical-scavenging system of the blood, of teenagers using heroin. Blood samples were obtained from 20 male patients from 14 to 16 years old, with a mean duration of regular heroin use of 1.7 years. The control group included 13 healthy teenagers who denied the previous drug use. Mean plasma ALT and myocardial isoform of LDH activities were significantly higher (1.7- and 1.4-times respectively) in the heroin users than in the control group. The mean plasma level of lipid peroxides in the heroin users is increased by 20% compared to the control individuals. In teenagers using heroin a high level of correlation was observed between the plasma content of lipid peroxides and myocardial LDH activity ( $r=0.76$ ;  $P<0.01$ ). The effect of heroin use on the content of the plasma peroxyl radical-scavenging factors -vitamin E, ascorbic acid, and protein SH-groups - was not found. It has been concluded that heart injury during heroin use in teenagers may be associated with activation of lipid peroxidation reactions in the myocardium.

**Key words:** heroin, drug addiction, lipid peroxides, heart damage