© Коллектив авторов, 2019
УДК 616-003.215:613.83:543.253
DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2019.14086>
ISSN – 2073-8137

ИЗМЕНЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С ЗАВИСИМОСТЬЮ ОТ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

И. М. Быков, Д. А. Любченко, К. А. Попов

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

THE CHANGES IN BIOCHEMICAL INDICES OF PATIENTS SUFFERING FROM PSYCHOSTIMULANT DEPENDENCE AGAINST THE BACKGROUND OF METABOLIC CORRECTION

Bykov I. M., Lubchenko D. A., Popov K. A.

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Проведена сравнительная биохимическая характеристика эффективности коррекции метаболических нарушений у лиц с зависимостью от психостимуляторов. Были изучены показатели прооксидантно-антиоксидантной системы, эндогенной интоксикации и активность трансаминаз в плазме крови у больных на фоне стандартной терапии (1-я группа) и с включением в схему коррекции препарата для инфузионной терапии «Ремаксол» (2-я группа). Показано увеличение значений активности АЛТ и АСТ в 2–2,5 раза, развитие окислительного стресса и эндогенной интоксикации у лиц с зависимостью от психостимуляторов. Лечение без антиоксидантов сопровождалось дальнейшим ростом активности АЛТ (на 42 %), снижением антиоксидантной активности, сохранением исходного уровня эндогенной интоксикации. Дополнительное введение ремаксола способствовало снижению активности трансаминаз практически до нормы, выраженному снижению эндотоксикоза по данным содержания в плазме крови веществ со средней и низкой молекулярной массой. Таким образом, на фоне антиоксидантной коррекции достигается более эффективное снижение цитолиза гепатоцитов и восстановление баланса прооксидантно-антиоксидантной системы.

Ключевые слова: наркомания, психостимуляторы, антиоксиданты, окислительный стресс, эндогенная интоксикация

A comparative biochemical characteristic of the effectiveness of the correction of metabolic disorders in individuals with dependence on psychostimulants was carried out. The parameters of the prooxidant-antioxidant system, endogenous intoxication and transaminase activity in the blood plasma of patients on the background of standard therapy (1st group) and with inclusion of Remaxol for the infusion therapy (2nd group) were studied. An increase in the activity of ALT and AST by 2–2.5 times, the development of oxidative stress and endogenous intoxication in individuals with dependence on psychostimulants is shown. Treatment without antioxidants was accompanied by a further increase in ALT activity (by 42 %), a decrease in antioxidant activity, and preservation of the initial level of endogenous intoxication. The additional administration of Remaxol promoted a decrease in the activity of transaminases almost to the norm, a pronounced decrease in endotoxemia according to the content in the blood plasma of substances with medium and low molecular weight. Thus, against the background of antioxidant correction, a more effective reduction of hepatocyte cytolysis and restoration of the balance of the prooxidant-antioxidant system has been achieved.

Keywords: drug addiction, psychostimulants, antioxidants, oxidative stress, endogenous intoxication

Для цитирования: Быков И. М., Любченко Д. А., Попов К. А. ИЗМЕНЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С ЗАВИСИМОСТЬЮ ОТ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(2):352-355. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14086>

For citation: Bykov I. M., Lubchenko D. A., Popov K. A. THE CHANGES IN BIOCHEMICAL INDICES OF PATIENTS SUFFERING FROM PSYCHOSTIMULANT DEPENDENCE AGAINST THE BACKGROUND OF METABOLIC CORRECTION. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(2):352-355. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14086> (In Russ.)

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АОА – антиоксидантная активность
АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВСиНММ – вещества со средней и низкой молекулярной массой
ТБЧ – тиобарбитуровое число

Распространенность наркотической зависимости является одной из наиболее острых медицинских, социальных и экономических проблем. В последние 5–10 лет в структуре наркомании отмечается тенденция увеличения доли лиц с зависимостью от психостимуляторов [1–4].

В условиях хронической интоксикации наркотическими веществами увеличивается интенсивность функционирования системы детоксикации, включая монооксигеназный путь окисления, индукция цитохрома P450. Для микросомальной цепи переноса электронов, как и для дыхательной цепи митохондрий, характерен побочный эффект генерации активных форм кислорода. Окислительный стресс и эндогенная интоксикация являются одними из ведущих патобиохимических механизмов развития и прогрессирования метаболических нарушений у лиц с наркотической зависимостью [5–7]. Лечение зависимости от психостимуляторов на первом этапе подразумевает ускорение выведения активного действующего вещества, его метаболитов и устранение последствий их действия на системы гомеостаза. Таким целям отвечает митохондриально ориентированная дезинтоксикационная терапия, включающая инфузию средств, содержащих янтарную кислоту – энергетический субстрат для клетки, меллюмин, инозин, никотинамид, метионин и др. В клинических и экспериментальных исследованиях хорошо зарекомендовал себя комбинированный препарат «Ремаксол», обладающий выраженными прямыми и непрямыми детоксицирующими, антиоксидантными, антигипоксическими свойствами [8, 9].

Цель исследования – сравнительная биохимическая характеристика эффективности коррекции метаболических нарушений с использованием ремаксоло у лиц с зависимостью от психостимуляторов.

Материал и методы. Исследование проведено с участием 35 больных, находившихся на стационарном лечении, и 20 здоровых добровольцев, которые составили контрольную группу. Методом простой рандомизации больные были распределены на 2 группы. Больные 1-й группы (n=17) получали стандартную терапию, пациенты 2-й группы (n=18) дополнительно к стандартной схеме коррекции получали ремаксол (НТФФ Полисан, Россия). Все испытуемые больные страдали синдромом зависимости от психостимуляторов со стажем потребления наркотических средств в среднем 5 лет (2–8 лет). Возраст лиц контрольной и опытной групп составил от 23 до 35 лет. Потребление испытуемыми лицами психостимуляторов было подтверждено химикотоксикологическими исследованиями крови. Исследовательская работа была одобрена локальным этическим комитетом. Все испытуемые лица давали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Для исследований биохимических показателей у всех испытуемых лиц забиралась венозная кровь. У лиц контрольной группы кровь забиралась однократно, у больных – на момент поступления в стационар до начала проведения лечения (подгруппы 1-1 и 2-1), на 4–5 (подгруппы 1-2 и 2-2), 9–10 (подгруппы 1-3 и 2-3), 15–19 (подгруппы 1-4 и 2-4) дни после начала терапии. В плазме крови испытуемых лиц определяли активность маркеров цитолиза гепатоцитов – аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы с помощью наборов реагентов (Витал Девелопмент Корпорэйшн, Россия), об-

щую антиоксидантную активность (АОА) – методом FRAP (Ferric Reducing/Antioxidant Power) [10]. В эритроцитарной взвеси определяли тиобарбитуровое число (ТБЧ), отражающее содержание продуктов окислительных модификаций биомолекул, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой [11, 12]. Лабораторную оценку эндогенной интоксикации проводили определением веществ со средней и низкой молекулярной массой в плазме крови и эритроцитарной взвеси (ВСиНММпл и ВСиНММэр) [13, 14].

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программного обеспечения StatPlus (AnalystSoft Inc.). Характер распределения изученных показателей определяли с помощью критерия Шапиро – Уилка; так как он чаще всего отличался от нормального, данные были представлены в виде медианы и квартилей. Оценку значимости различий между контрольной, 1-й и 2-й опытными группами проводили с использованием непараметрического критерия Краскела – Уоллиса, с последующим (при обнаружении статистически значимых отличий) попарным сравнением с помощью критерия Манна – Уитни. Сравнение показателей больных, полученных на разных этапах лечения, проводили с помощью критерия Вилкоксона. Различия показателей считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Исследование биохимических показателей крови больных при поступлении в стационар показало увеличение активности трансаминаз, дисбаланс прооксидантно-антиоксидантной системы и развитие эндогенной интоксикации. Активность АЛТ и АСТ у больных 1-й и 2-й групп до начала терапевтических мероприятий была увеличена в 2,0–2,3 раза относительно показателя контрольной группы (табл. 1). Проведение лечения по стандартной схеме (у больных 1-й группы) сопровождалось дальнейшим ростом активности АЛТ в плазме крови. На третьем этапе наблюдения (через 9–10 дней после начала лечения) активность АЛТ увеличивалась на 33 % относительно исходных значений. Положительной динамики не наблюдалось и спустя 15–19 дней после начала лечения. Активность АСТ статистически значимых изменений в аналогичных условиях не претерпевала. Введение в схему коррекции ремаксоло способствовало постепенному снижению активности обоих видов трансаминаз в плазме крови. Уже через 4–5 дней лечения активность АЛТ снижалась на 28 %, активность АСТ – на 16 %. Через 15–19 дней лечения активность АЛТ снижалась на 33 %, АСТ – на 48 %, практически достигая контрольных цифр.

Исследование общей антиоксидантной активности плазмы крови больных обеих групп при поступлении в стационар показало увеличенные на 10–20 % значения, что может быть связано с восстановительной активностью наркотического средства, его метаболитов и продуктов эндогенной интоксикации, концентрации которых в крови заметно увеличены (табл. 2). Проведение терапии и элиминация метаболитов психостимуляторов сопровождалась резким снижением общей АОА уже к 4–5 дням наблюдения. Общая АОА больных подгруппы 1-2 снижалась относительно исходных значений на 45 % и на 35 % – относительно показателя контрольной группы. К 15–19 дням лечения общая АОА достигала уровня здоровых. Похожие тенденции были определены и при исследовании АОА плазмы крови больных на фоне коррекции ремаксолом, однако важным отличием являлось менее значительное (на 26 и 20 % относительно исходно-

го значения и показателя контрольной группы соответственно) снижение анализируемого показателя к 4–5 дням наблюдения. Исходно увеличенные в 3 раза значения ТБЧ у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов (табл. 2) снижались в ходе лечения до значений на 30–50 % выше контроля. На фоне стандартной терапии уровень ТБЧ снижался постепенно – на 33 % к 4–5 дням после начала лечения, а к 9–10 и 15–19 дням – на 47 % относительно исходного значения. При дополнительной антиоксидантной коррекции значение ТБЧ снижалось уже к 4–5 дням после начала лечения на 47 % с сохранением тенденции к снижению и при дальнейшем наблюдении.

Таблица 1

Активность трансаминаз плазмы крови у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов на фоне метаболической коррекции (Ме(Q1/Q3))

Группа	АЛТ (ед/л)	АСТ (ед/л)
Контроль	17,4 (14,3/20,2)	20,3 (18,0/23,1)
1-1	35,2 (33,1/39,0)*	47,7 (42,5/51,4)*
1-2	40,8 (36,7/44,0)*^	54,6 (50,2/57,8)*
1-3	46,9 (43,1/50,2)*^	51,3 (47,3/55,4)*
1-4	50,0 (46,2/52,7)*	51,7 (45,4/53,6)*
2-1	39,3 (34,2/41,4)*	45,0 (42,3/50,5)*
2-2	28,4 (25,2/31,5)*^#	37,7 (33,4/42,7)*^#
2-3	32,4 (26,0/33,8)*#	29,2 (26,2/33,8)*^#
2-4	26,5 (23,0/29,3)*#	23,2 (20,1/24,7)*^#

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе; ^ – $p < 0,05$ по отношению к предыдущей по времени наблюдения подгруппе; # – $p < 0,05$ по отношению к показателям соответствующих подгрупп 1-й и 2-й групп.

Таблица 2

Показатели прооксидантно-антиоксидантной системы крови у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов на фоне метаболической коррекции (Ме(Q1/Q3))

Группа	АОА (ммоль/л вит С)	ТБЧ (усл. ед.)
Контроль	1,10 (1,03/1,18)	0,76 (0,65/0,82)
1-1	1,30 (1,20/1,36)*	2,27 (2,04/2,36)*
1-2	0,71 (0,64/0,77)*^	1,52 (1,45/1,70)*^
1-3	0,99 (0,91/0,98)*^	1,17 (1,05/1,36)*^
1-4	1,12 (1,02/1,17)^	1,26 (1,05/1,35)*
2-1	1,19 (1,13/1,30)	2,29 (2,04/2,38)*
2-2	0,88 (0,83/0,95)*^#	1,21 (1,06/1,34)*^#
2-3	1,01 (0,95/1,10)^	0,99 (0,90/1,14)*^
2-4	1,10 (1,01/1,17)	1,06 (0,94/1,20)*

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе; ^ – $p < 0,05$ по отношению к предыдущей по времени наблюдения подгруппе; # – $p < 0,05$ по отношению к показателям соответствующих подгрупп 1-й и 2-й групп.

Уровень эндогенной интоксикации у лиц с синдромом зависимости от психостимуляторов характеризовался увеличенными в 1,8–1,9 раза значениями содержания ВСиНММ и в плазме крови, и в эритроцитарной взвеси (табл. 3), что характерно для 2–3 фаз эндотоксикоза по М. Я. Малаховой (фаза накопления продуктов из очага агрессии и фаза необратимой декомпенсации системы детоксикации)

[14]. У больных 1-й группы (со стандартной схемой коррекции) было определено снижение уровня плазменной фракции ВСиНММ только на 8–10 % спустя 10–19 дней после начала лечения; аналогичные тенденции сохранялись и в эритроцитарной взвеси. Введение в схему лечения ремаксола способствовало снижению на 30 % уровня плазменной фракции ВСиНММ уже через 4–5 дней после начала терапии. Через 10–19 дней после начала госпитализации у больных 2-й группы содержание ВСиНММ в плазме снижалось на 37 % и превышало контрольные цифры всего на 19 %. Снижение уровня ВСиНММ в эритроцитарной фракции было не таким значительным и составляло 17 % наблюдения относительно исходных значений к 15–19 дням.

Таблица 3

Показатели уровня эндогенной интоксикации у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов на фоне метаболической коррекции (Ме(Q1/Q3))

Группа	ВСиНММпл (усл. ед.)	ВСиНММэр (усл. ед.)
Контроль	8,08 (7,90/8,24)	12,14 (11,94/12,31)
1-1	14,59 (14,30/14,82)*	21,76 (21,35/22,00)*
1-2	14,93 (14,46/15,10)*	22,57 (21,84/22,73)*
1-3	13,4 (13,22/13,58)*^	20,91 (20,65/21,25)*
1-4	13,11 (13,00/13,40)*	19,54 (19,21/20,14)*^
2-1	15,19 (14,63/15,40)*	22,38 (22,05/22,74)*
2-2	10,58 (10,33/10,89)*^#	21,14 (20,65/21,46)*^#
2-3	9,64 (9,36/9,80)*^#	20,75 (20,27/21,03)*
2-4	9,63 (9,34/9,73)*#	18,47 (17,82/18,69)*^#

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе; ^ – $p < 0,05$ по отношению к предыдущей по времени наблюдения подгруппе; # – $p < 0,05$ по отношению к показателям соответствующих подгрупп 1-й и 2-й групп.

Закключение. Показана высокая эффективность коррекции метаболических нарушений с использованием ремаксола у больных с синдромом зависимости от психостимуляторов. Наиболее значительным эффектом было снижение уровня цитолиза гепатоцитов, что, вероятно, связано с детоксикационными свойствами ремаксола. Антиоксидантная активность и уровень окислительных нарушений у больных обеих групп изменялись односторонне, в сторону восстановления нормального баланса прооксидантно-антиоксидантной системы. Ведущую роль в обеспечении гепатопротекторного эффекта, очевидно, играло снижение уровня эндотоксикоза.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (от 28.01.2015 ч. 1, раздел 1) «Осуществление прикладных научных исследований, в том числе проведение доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Любченко Д. А., Редько А. Н., Агибалова Т. В. Особенности организации медико-социальной реабилитации потребителей психостимуляторов с учетом их личностных характеристик. *Наркология*. 2013;12(9):77-84. [Lubchenko D. A., Redko A. N., Agibalova T. V. Features of the organization of medical and social rehabilitation of psychostimulant consumers based on their personal characteristics. *Narcologiya. – Narcology*. 2013;12(9):77-84. (In Russ.).]
2. Михайлова Ю. В., Абрамов А. Ю. Основные тенденции и причины распространения наркомании в Российской Федерации. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013;(5):10-13. [Mikhailova Yu. V., Abramov A. Y. Basic tendencies and causes to drug abuse spreading in the Russian Federation. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. – Kuban scientific medical journal*. 2013;(5):10-13. (In Russ.).]
3. Редько А. Н., Любченко Д. А., Борисенко Л. Н., Ермакова Г. А. Мефедроновая наркомания: клиничко-эпидемиологические аспекты и организация межведомственных профилактических мероприятий. *Наркология*. 2011;10(1):57-61. [Redko A. N., Lubchenko D. A., Borisenko L. N., Ermakova G. A. Mephedrone addiction issues: clinical and epidemiological aspects and organization of interagency prevention. *Narcologiya. – Narcology*. 2011;10(1):57-61. (In Russ.).]
4. Тимошилов В. И., Сидоров Г. А. Концепция формирования наркопредрасположенности молодежи. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2010;(3-4):183-187. [Timoshilov V. I., Sidorov G. A. The model of drug vulnerability among young people. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. – Kuban scientific medical journal*. 2010;(3-4):183-187. (In Russ.).]
5. Абдуллаева В. К., Сахожко А. Н., Хамраев М. М. Влияние антиоксиданта альфа-токоферола на показатели окислительного стресса при героиновой наркомании. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2015;(11-12):51-54. [Abdullaeva V. K., Sakhozko A. N., Khamrayev M. M. Influence of alpha-tocopherol antioxidant at oxidative stress indexes in case of heroinism. *Vestnik neurologii, psichiatrii i neirohirurgii. – Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2015;(11-12):51-54. (In Russ.).]
6. Обухова Л. М., Андриянова Н. А. Определение веществ низкой и средней молекулярной массы в сыворотке крови как дополнительный диагностический критерий при смертельных отравлениях наркотическими веществами. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2014;57(6):37-39. [Obukhova L. M., Andriianova N. A. The determination of the low and medium molecular weight substances in the blood serum as the additional diagnostic criterion in the cases of lethal poisoning with narcotic drugs. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza. – Forensic-medical examination*. 2014;57(6):37-39. (In Russ.).]
7. Lipaus I. F. S., Gomes E. F., Martins C. W., E Silva C. M., Pires R. G. W. [et al.]. Impairment of spatial working memory and oxidative stress induced by repeated crack cocaine inhalation in rats. *Behav. Brain Research*. 2019;359:910-917. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.06.020>
8. Стельмах В. В., Козлов В. К., Иванова В. Ф., Самусенко И. А. Эффективность инфузионного гепатотропного препарата ремаксол в патогенетической терапии хронических вирусных гепатитов на цирротической стадии. *Терапевтический архив*. 2015;87(8):67-72. [Stelmakh V. V., Kozlov V. K., Ivanova V. F., Samusenko I. A. Efficacy of the infusion hepatotropic drug remaxol in the pathogenetic therapy for cirrhotic stage chronic viral hepatitis. *Terapevticheskiy arkhiv. – Therapeutic archive*. 2015;87(8):67-72. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/terarkh201587867-72>
9. Туманян С. В., Ярцева Д. В. Влияние гепатопротекторов на функциональную активность печени и эндотоксикоз у больных раком яичников. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2014;(11):45-47. [Tumanian S. V., Iartseva D. V. Effect of hepatic functional activity of the liver and endogenous intoxication in patients with ovarian cancer. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N. I. Pirogova. – Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2014;1(1):45-47. (In Russ.).]
10. Benzie I. F. F., Strain J. J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of «antioxidant power»: the FRAP assay. *Analytical Biochemistry*. 1996;239(1):70-76. <https://doi.org/10.1006/abio.1996.0292>
11. Карпищенко А. И. Медицинские лабораторные технологии. Справочник. СПб.: Интермедика, 2002. [Karpishchenko A. I. Handbook. Medical Laboratory Technology. Sankt-Petersburg: Intermedika, 2002. (In Russ.).]
12. Bykov I. M., Basov A. A., Malysheva V. V., Dzhimak S. S., Fedosov S. R., Moiseev A. V. Dynamics of the pro-oxidant/antioxidant system parameters in wound discharge and plasma in experimental purulent wound during its technological liquid phase treatment. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017;163(2):268-271. <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3781-3>
13. Dzhimak S. S., Arcybasheva O. M., Baryshev M. G., Basov A. A., Bikov I. M. [et al.]. Correction of metabolic processes in rats during chronic endotoxemia using isotope (D/H) exchange reactions. *Biology bulletin*. 2015;42(5):440-448. <https://doi.org/10.1134/S1062359015050064>
14. Малахова М. Я., Зубаткина О. В., Слепышева В. В. Эндогенная интоксикация и методы ее верификации. СПб.: Изд-во СПбМАПО, 2011. [Malakhova M. Ya., Zubatkina O. V., Slepysheva V. V. Endogenous toxemia and methods of verification. Sankt-Petersburg: «SPbMA-PO», 2011. (In Russ.).]

Сведения об авторах:

Быков Илья Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии; тел.: 89182125530; e-mail: ilya.bh@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7325-5360>

Любченко Дмитрий Александрович, соискатель; тел.: 89182125530; e-mail: ilya.bh@mail.ru

Попов Константин Андреевич, кандидат медицинских наук, ассистент; тел.: 89288824941; e-mail: naftalin444@mail.ru