

[4,7]. Выявлена анксиолитическая, седативная, гипногенная и вегетостабилизирующая активность препарата; менее выражено тимолептическое и гипотензивное действие. пропротен-100 может быть использован для лечения больных с алкогольной зависимостью в качестве основного средства (монотерапии) купирования ведущих проявлений ААС всех степеней тяжести. При тяжелых абстинентных расстройствах препарат рекомендуется как в качестве основного средства, так и в комплексе с традиционной терапией; при этом объем последней значительно сокращается.

Список литературы

1. Анохина И.П., Гамалея Н.Б., Небаракова Т.П. //Бюлл. эксп. биол. и мед. — 1987 — №10 — С. 460—462.
2. Ашмарин И.П., Фрейдлин И.С. //Журн. эвол. биох и физиол. — 1989 — Т. XXV — №2 — С.176—182.
3. Березин В.А., Белик Я.В. Специфические белки нервной ткани — Киев: "Наукова думка". — 1990. — 264 с.
4. Валентик Ю.В., Савченко Л.М. Применение препарата пропротен-100 при лечении алкогольного синдрома отмены //Сверхмалые дозы психотропных средств: Материалы симпозиума VII Рос. нап. конгресса «Человек и лекарство», — М. —2000 — с.32—35
5. Волошин П.В., Коняева Н.Н., Мищенко Т.С. и др. //Тез. докл. I Съезда иммунологов России. — Новосибирск — 1992. — с.88.
6. Гофман А.Г., Музыченко А.П., Энтин Г.М. и др. Лекарственные средства в клинике алкоголизма и наркоманий: Руководство для врачей — М., 1999 — с.121
7. Гофман А.Г., Крылов Е.Н., Александрова Н.В. и др. Использование препарата пропротен-100 при купировании алкогольного абстинентного синдрома // XIII Съезд психиатров России — М., 2000 — с.236
8. Лекции по наркологии под ред. проф. Н.Н. Иванца — М.: «Нолидж» (изд.2). — 2000 — 448 с.
9. Сайдахметова А.С., Долгов О.Н., Шерстнев В.В. //Журн. биол. наук АН СССР —1986 — №2 —с.45—49
10. Старостина М.В., Свиридов С.М. //Мол. биол. —1978. — №12. — с.372—376.
11. Штарк М.Б. Мозгоспецифические белки (антигены) и функции нейрона — М.: Медицина. — 1985.
12. Зилов В.Г., Судаков К.В., Эпштейн О.И. Элементы информационной биологии и медицины. — М.: МГУЛ. — 2000. — 248 с.
13. Эпштейн О.И., Береговой Н.А. и др. // Бюлл. эксп. биол. и мед. —1999. — Т.127. — №3 — С. 317—320.
14. Эпштейн О.И., Гайнутдинов Х.Л., Штарк М.Б. // Бюлл. эксп. биол. и мед. —1999. — Т.127. — №4 — с. 466—467.
15. Эпштейн О.И., Воробьева Т.М., Берченко О.Г. // Бюлл. эксп. биол. и мед. — 1999. — Т. 127 — №5 — с. 547—549.
16. Jancovic B.D. //Int. Rev. Neurobiol. — 1985 —Vol. 26 — p. 249—314.
17. Paul S. //Sci. —1989 — vol. 244(4909). — P.1158

Оксибутират, его прекурсоры и метаболиты

СИМОНОВ Е.А.

САВЧУК С.А.

СОРОКИН В.И. ЭКЦ МВД России, Москва,

КИСЛУН Ю.В.

КЛЮЕВ А.Е.

В последние годы в России отмечается значительный рост случаев немедицинского употребления различных наркотических средств на основе оксибутирата. В частности, оксибутират используется наркоманами для коррекции продолжительности действия психостимуляторов группы экстази (МДМА). В статье описываются результаты исследований наркотиков на основе оксибутирата. Анализируются основные способы обнаружения оксибутирата в биологических объектах

Введение

Гамма-гидроксимасляная кислота (оксибутират, 4-гидроксибутировая кислота, GHB) [1, 2, 3] является естественным компонентом организма млекопитающих. По своим свойствам она близка к гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК), которая выполняет функции нейромедиатора, участвуя в процессах центрального торможения, обуславливая процессы бодрствования и сна. Под влиянием ГАМК активируются энергетические процессы мозга, повышаются кровоснабжение и дыхательная активность тканей, улучшается утилизация мозгом глюкозы. Действие ГАМК на ЦНС осуществляется через ГАМК-ергические рецепторы. Фармакологические свойства целого ряда центральных нейротропных веществ (снотворных, противосудорожных, седативных и др.) во многом обусловлены их агонистическим или антагонистическим взаимодействием с ГАМК-рецепторами, например установлена тесная связь между ГАМК-ергическими и бензодиазепиновыми рецепторами [1, 4—8].

ГАМК при введении в организм плохо проникает через гематоэнцефалический барьер в отличие от своего эндоген-

ного метаболита — оксибутирата, который присутствует во всех тканях организма млекопитающих в незначительных количествах [1, 3, 8, 9]. Самые высокие концентрации его в организме человека обнаружены в мозге эмбриона и гипоталамусе взрослых [3]. Это вещество обнаружено в относительно высоких концентрациях также в биологических жидкостях, мускулатуре, сердце и почках [5, 8, 11, 12].

Характерным проявлением фармакологической активности оксибутирата является выраженное антигипоксическое действие — он повышает устойчивость организма, в том числе тканей мозга, сердца, а также сетчатки глаза, к кислородной недостаточности. Также оксибутират оказывает седативное и центральное миорелаксантное действие, в больших дозах вызывает сон и состояние наркоза; усиливает действие анальгезирующих и наркотических средств; характеризуется противошоковым действием [1, 2, 13].

В медицине применяют оксибутират главным образом в виде водных растворов его натриевой соли:

— в анестезиологической практике как неингаляционное наркотическое средство для наркоза при неполостных малотравматических операциях с сохранением спон-

танного дыхания, а также для вводного и базисного наркоза в хирургии, акушерстве и гинекологии, особенно у больных, находящихся в состоянии гипоксии; в детской хирургии; при проведении наркоза у лиц пожилого возраста.

— в офтальмологической практике у больных с первичной открытоугольной глаукомой (наряду со специфической терапией) для активации окислительных процессов в сетчатке и улучшении в связи с этим зрения.

— в психиатрической и неврологической практике у больных с невротическими и неврозоподобными состояниями, при интоксикациях и травматических повреждениях ЦНС, при нарушениях сна, при нарколепсии (для улучшения ночного сна).

— в наркологии при лечении алкогольной и опиатной зависимости [1, 2, 14—19].

В медицине дозы оксibuтирата обычно не превышают 10—50 мг/кг при пероральном или внутривенном введении. В дозах по 150 мг 3 раза в день оксibuтират используется для снятия абстинентного синдрома алкоголя, опиатов и некоторых других наркотиков. После перорального приема порошкообразного оксibuтирата натрия действие проявляется обычно через 15—30 мин и длится 2—4 ч. Время полувыведения из плазмы крови составляет 0,3—1,0 ч при объеме распределения 0,4 л/кг. Оральная доза оксibuтирата натрия 25 мг/кг (мг/70 кг) вызывает головокружение, легкую дремоту и спустя 0,5 ч после приема приводит к пику концентрации в плазме 80 мг/л. Концентрации оксibuтирата в крови, превышающие 250 мг/л соответствуют глубокому сну; 150—250 мг/л — среднему сну; 50—150 мг/л — легкому. Терапевтический индекс оксibuтирата натрия около 30 [1, 2, 4]. Сам оксibuтират натрия не обладает первичной общей токсичностью; даже ежедневный прием препарата в дозе 5—8 г в течение 100 суток не вызывал каких-либо изменений в организме испытуемых. Суточные дозы, намного превосходящие обычные терапевтические (до 30—40 г в сут.), не оказывали существенного неблагоприятного влияния на органы жизнеобеспечения [1].

Около 90% всего количества оксibuтирата окисляется в организме до углекислоты и воды, и значительно меньшая часть выделяется почками. Метаболизм его происходит в рамках цикла Кребса в метаболически активных тканевых структурах (мозг, миокард, почки), что позволяет считать его средством защиты органов жизнеобеспечения от нарушений структуры и функций, связанных с тканевым дефицитом кислорода [1]. Пик концентрации в его в моче, равный 1100 мг/л, появляется спустя 4 ч после приема разовой пероральной дозы 100 мг/кг (7 г/70 кг). При этом менее 5% от дозы выводится в неизменном виде. Время полужизни в плазме крови составляет 0,3—1,0 ч. Объем распределения 0,4 л/кг. Оксibuтират практически не связывается белками плазмы крови [4].

Немедицинское применение солей оксibuтирата широко распространилось в 80-х годах 20 века среди культуристов, которые использовали их способность стимулировать выделение гормона роста, увеличивать утилизацию жиров и наращивание мышечной ткани. Эти вещества нередко рассматривались как альтернатива анаболикам или как заменитель триптофана в препаратах контроля веса тела [4; 20—26].

Оксibuтират применяется наркоманами для коррекции продолжительности действия стимуляторов группы «экстази» (МДМА) и для восстановления организма после продолжительных физических нагрузок. С этими целями наркотики распространяются под названиями: GHB, «G», «Easy Lay», «Nature's Quaalude», «чашка (ложка)», «жидкий X», «жидкий экстази» [20; 21; 22; 25; 27—29].

Одним из проявлений интоксикации оксibuтиратом является усиление полового влечения как у мужчин, так и у женщин, увеличивая сексуальные возможности партнеров. Данное свойство широко используется за рубежом при производстве многочисленных пищевых добавок и безалкогольных напитков [25; 29—35].

Фармакологические эффекты оксibuтирата имеют сложную, нелинейную зависимость от количества принятого вещества, чем напоминают алкоголь. Оба эти вещества при достижении определенной для каждого человека концентрации в организме способны приводить к серьезным нарушениям, приводящим к потере сознания и коме. Более того, оба эти вещества при совместном приеме могут резко потенцировать действие друг друга. Аналогично взаимодействуют с оксibuтиратом анальгетики (опиаты и опиоиды). При чем их болеутоляющая активность возрастает более чем в 1,5 раза, но уменьшается или не изменяется их токсичность. В свою очередь, наркотические анальгетики не только усиливают, но и удлиняют наркотический эффект оксibuтирата [1, 2]. Взаимодействие прочих наркотиков и депрессантов с оксibuтиратом обсуждается в работах [15; 21; 24; 25; 34; 36—41].

Как уже указывалось выше, употребление рассматриваемого наркотика людьми, обладающими повышенной чувствительностью к нему или принявшими его совместно с другими наркотиками, может привести к тяжелым последствиям. Например, нередки случаи, когда человек, принявший оксibuтират и незначительную дозу алкоголя (менее 50 мл в перерасчете на чистый этанол), попадал в автомобильную катастрофу или задерживался дорожной патрульной службой из-за того, что внезапно засыпал за рулем [42].

Ferrara S.D. с соавторами [43] описали случай летального исхода после приема оксibuтирата и героина 42-летнего мужчины, который одновременно с героином принимал различные психоактивные препараты. Судебно-химическое исследование жидкостей и тканей трупа выявило присутствие оксibuтирата, морфина и 6-моноацетилморфина в концентрациях 11,5 и 0,77 мг/л (кровь), 258,3 и 1,35 мг/л (моча), 57,0 и 14,3 мг/л (желчь), 40,0 и 0,43 мг/г (мозг), 43,0 и 0,60 мг/г (печень), 47,0 и 0,68 мг/г (почки). Концентрация в крови и моче 6-моноацетилморфина составила 28,5 и 12,1 нг/мл, соответственно.

В табл. 1 приведены разовые пероральные дозы, степень воздействия на организм человека и фармакологические проявления оксibuтирата.

За последние десятилетия сначала за рубежом, а затем и на территории России отмечается значительный рост случаев немедицинского употребления различных наркотических средств на основе оксibuтирата. По данным Управления по борьбе с незаконным оборотом наркотиков Министерства финансов США (DEA) на территории этой страны по состоянию на 1 января 2000 г. было зафиксировано более 500 случаев изъятия различных форм оксibuтирата и прекращена деятельность более 150 подпольных лабораторий по их производству [44; 45]. Одновременно с ростом раскрытых преступлений, связанных с незаконным производством и распространением препаратов оксibuтирата, в США и Европе отмечается резкое увеличение случаев отравлений ими [4; 24; 25; 29; 31; 32; 34; 36; 40—42; 46—49].

Следует отметить, что токсичность некоторых широко распространенных химикатов, например тетрагидрофурана, может быть связана с метаболизмом его в оксibuтират. На рис. 1 показаны пути трансформации тетрагидрофурана в оксibuтират. Аналогичные процессы происходят под воздействием микроорганизмов [50; 51].

Разовые пероральные дозы оксибутирата
и степень воздействия их на организм человека

Доза, г	Степень воздействия на организм человека	Фармакологические проявления
0,5—1,5	Слабое	Эффекты подобны действию этанола. Возникает чувство слабой, мягкой релаксации, возрастает коммуникабельность, уменьшается двигательная активность, появляется легкое головокружение и другие проявления легкой алкогольной интоксикации. Притупляется внимание. Управление автомобилем или другой сложной техникой опасно для окружающих и наркомана.
1,0—2,5	Среднее	Увеличивается седативное действие, усиливается дезориентация в окружающей обстановке. Обостряются чувства музыки и движения танца, поднимается настроение. Увеличивается сексуальное либидо. Тошнота, рвота.
2,0—3,5	Сильное	Практически полная дезориентация в окружающей обстановке. Состояние человека описывается как “совершенно больной, нездоровый”.
1,0—5,0	Глубокий сон	
более 5,0	“Беспробудный” сон в течение нескольких часов, кома, конвульсии, рвота	
10,0—14,0	Летальный исход	

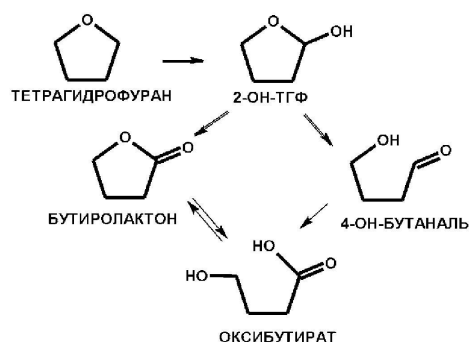


Рис. 1. Образование оксибутирата из тетрагидрофурана

Резкое увеличение немедицинского потребления оксибутирата и связанные с ним последствия для здоровья людей вынудили компетентные органы целого ряда стран ввести строгие меры контроля над оборотом этого наркотика.

Как всегда «черный» рынок наркотиков ответил на это появлением целого ряда новых средств, речь о которых следует далее.

В отличие от медицинской практики, где используется в подавляющем количестве случаев натриевые и, крайне редко, литиевые соли оксибутирата из незаконного оборота изымаются, кроме уже указанных, образцы калиевых, магниевых, кальциевых, аммониевых солей и их смесей в любых пропорциях. Смешивание этих солей производится с целью восполнения потери электролитов, связанной с тяжелой физической нагрузкой при многочасовых танцевальных мероприятиях [44; 52—55].

Как уже говорилось, оксибутират является основным метаболитом ГАМК. При этом установлено, что прием его увеличивает концентрацию в головном мозге человека оксибутирата, но не наоборот, так как он не проникает через гемато-энцефалический барьер. Этим объясняется относительно малая активность гамма-аминомасляной кислоты, которая при приеме от 500 до 2000 мг вызывает у потребителя слабые (до средних) седативные эффекты.

Оксибутират натрия — белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок со слабым специфическим запахом. Легко растворим в воде и спирте. Гигроскопичен. Водные растворы имеют pH от

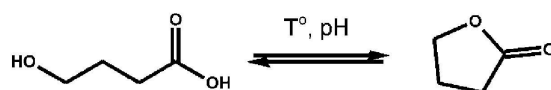


Рис. 2. Реакция циклизации оксибутирата в бутиролактон

7,9 до 8,9. При воздействии температуры или при кислых значениях pH водных растворов оксибутират теряет воду и циклизуется в гамма-бутиролактон (GBL, бутиролактон) [56—58]. Эта реакция обратима (см. рис. 2). Образующееся в ее ходе вещество обладает более выраженным и длительным снотворным эффектом и другими близкими с оксибутиратом фармакологическими проявлениями.

Это вещество, наряду с оксибутиратом и вместо него, используется для получения различных наркотических средств.

Аналогичным образом в качестве заместителя оксибутирата используются гамма-гидроксибутираль (альдегид оксибутирата, гамма-гидроксибутиральдегид) и 1,4-бутандиол (1,4-БД, бутан-1,4-диол). Обладая фармакологической активностью, в организме они метаболизируют в оксибутират и уже через него оказывают свое действие. Рис. 3 представляет примерную схему метаболизма оксибутирата и его основных метаболитических прекурсоров.

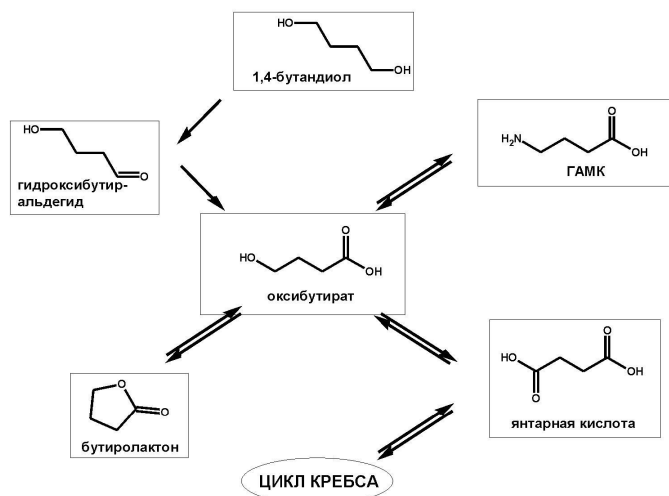


Рис. 3. Примерная схема метаболизма оксибутирата и его основных метаболитических прекурсоров

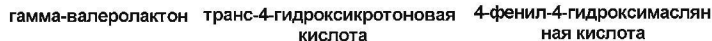


Рис. 4. Аналози оксипутирата

Кроме уже упомянутых веществ, схожими фармакологическими свойствами обладает целый ряд веществ, например транс-4-гидрокси-кетоновая кислота и её лактон, различные гомологи оксibuтирата и ГАМК и многие другие (см. рис. 4) [52; 53].

На рис. 5 приведены фотографии образцов некоторых пищевых добавок близкого друг другу назначения, выпускаемых за рубежом промышленным способом, действующими началами которых являются, слева направо, гамма-гидроксипропионат, оксипропионат и 1,4-бутандиол [27; 28]. Из приведенного примера видно, что запрещение распространения препаратов оксипропионата практически не повлияло на его немедицинское потребление, так как были найдены опасные с точки зрения здоровья употребляющих их лиц обходные пути.



Рис. 5. Внешний вид некоторых пищевых добавок (см. текст)

Как и сам оксибутират, практически все его прекурсоры потенцируют действие алкоголя, седативных веществ и наркотиков. Совместное применение указанных веществ приводит к серьезным последствиям, вплоть до летальных [20–24; 32; 33; 40; 41; 48; 52; 59–61].

Таким образом, введение контроля над распространением оксibuтирата привело к появлению в незаконном обороте большого количества новых средств, действующие начала которых под контроль не попадают, однако, оказывают на организм человека аналогичное действие. Все они близки по химической структуре и своим свойствам. Большинство из них является естественными компонентами организма человека, то есть они всегда могут быть обнаружены в исследуемых биологических жидкостях и тканях. При этом для обнаружения, как в самих средствах, так и биологических объектах оксibuтират и его прекурсоры требуют применения специального подхода, отличающегося от общепринятого в настоящее время.

Исследование собственно наркотиков

Анализ данных литературы показывает, что в настоящее время для исследования собственно наркотиков в криминалистической практике используются методы капельного химического анализа, высокоэффективной

жидкостной и газовой хроматографии, ИК-Фурье спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии [44, 52—55].

Проведение исследований оксибутирата и его прекурсоров затруднено, так как связано с идентификацией целевых компонентов среди большого количества схожих по свойствам веществ, которые широко используются людьми в промышленности и быту. Аналоги и гомологи 1,4-бутандиола, например, 1,3-бутандиол, 2,3-бутандиол, 1,2-пропандиол, их сложные и простые эфиры наряду со спиртами, другими эфирами, альдегидами, кетонами и летучими жирными кислотами являются составными частями спиртных напитков. Для разрешения указанной проблемы мы модифицировали методику газохроматографического и хромато-масс-спектрального определения гликолей в питьевой воде и спиртных напитках [62].

Характерным примером является обнаружение и идентификация действующих компонентов средства для поднятия полового либидо «EnLiven». Согласно надписям на этикетке основными компонентами данного средства является водный раствор экстрактов растительного происхождения: экстракт ананаса и экстракт «дикого ямса» (экстракт тропической лианы диоскарея), сахаров, главным образом фруктозы, минеральных солей и 1,4-бутандиола. Препарат представляет собой вязкую, тягучую жидкость с характерным запахом фруктовых отдушек.

Исследования основного действующего начала проводили на газовом хроматографе НР 6890 фирмы «Хьюлетт Паккард» (США) или «Кристалл-2000М» фирмы «Хроматэк» (Россия), оборудованных плазменно-ионизационным детектором и капиллярной колонкой НР-FFAP длиной 50 м, внутренним диаметром 0,32 мм и толщиной фазы 0,52 мкм. Температура колонки изменялась по программе от 50 °С до 190 °С со скоростью 100/мин. Температура испарителя — 220 °С. Температура детектора 240 °С. Газ-носитель — водород. Ввод пробы 0,8—1,2 мкл осуществляли в режиме деления потока газа-носителя 1:10. Давление газа-носителя на входе в колонку 100 кПа.

Выбор и оптимизацию условий разделения проводили по тестовым, калибровочным смесям стандартов. На рис. 6 приведена хроматограмма одной из тестовых смесей и времена удерживания ее компонентов. Как видно из указанного рисунка, в подобранных условиях гликоли отделяются друг от друга и прочих летучих компонентов достаточно надежно.

На рис. 7 приведена хроматограмма исследуемого препарата. Вероятными кандидатами для идентификации по времени удерживания основного компонента являются 1,4-бутандиол, фенилэтиловый спирт, энантовая кислота и бета-ионон. Обращает на себя внимание тот факт, что все указанные вещества широко распространены в продуктах питания, пищевых добавках и питьевых напитках [62] и могут маскировать результаты исследования друг друга. В связи с этим необходимо проведение подтверждающих исследований независимым методом.

Для подтверждения полученных результатов нами был использован метод хромато-масс-спектрометрии с применением масс-селективного детектора Agilent 5973N и газового хроматографа Agilent 6890 Plus, оборудованного аналогичной капиллярной колонкой и работавшего в приведенных выше условиях за исключением того, что в качестве газа-носителя использовался гелий. Давление на входе в колонку и расход газа-носителя были установлены автоматически с применением программы RTL («Retention Time Locking») фирмы-производителя оборудования

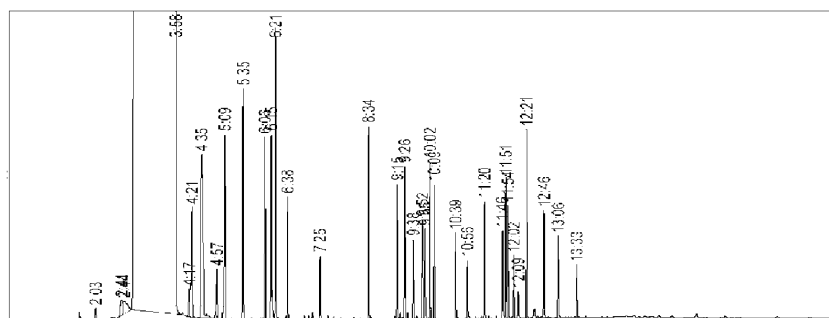


Рис. 6. Хроматограмма тестовой смеси и времена удерживания её компонентов:

1:59 Ацетон	6:19 Изоамиловый спирт	10:41 Деканол
2:26 Этилацетат	6:20 Пиридин	10:57 1,3-пропандиол
2:32 Метанол	6:37 Моноэтиловый эфир этиленгликоля	11:21 Ундеканол
2:49 Изо-пропанол	6:45 Амиловый спирт	11:47 1,4-бутандиол
2:55 Этанол	7:41 1,4-диоксан	11:52 Фенилэтиловый спирт
4:08 Втор-бутанол	7:42 Фурфурол	11:55 Энантовая кислота
4:18 Метилизобутилкетон	8:34 Гептанол	12:03 Бета-ионон
4:20 Пропанол	9:16 2,3-бутандиол	12:10 Диэтиленгликоль
4:34 Кротоновый альдегид	9:27 Изо-масляная кислота	12:12 Фенол
4:34 Толуол	9:39 1,2-пропандиол	12:46 Коричный альдегид
4:55 Метилбутилкетон	9:52 2-метил-2,4-пентадиол	13:06 Пеларгоновая кислота
5:06 Пинаколиловый спирт	9:56 Этиленгликоль	
5:22 Изо-бутанол	10:13 Нонанол	
5:38 Бутанол	10:19 Изовалериановая кислота	
6:05 Пентилацетат	10:40 1,3-бутандиол	

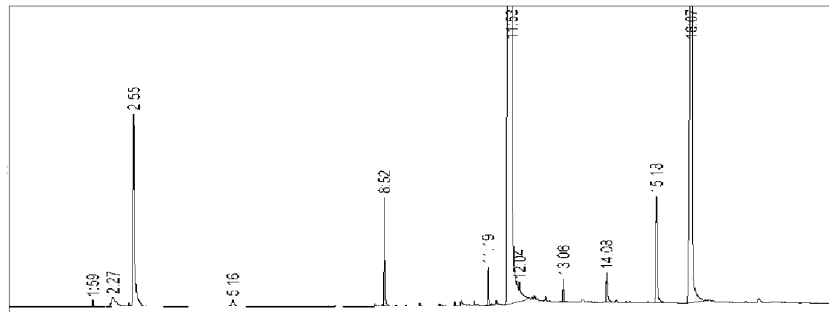


Рис. 7. Хроматограмма средства EnLive

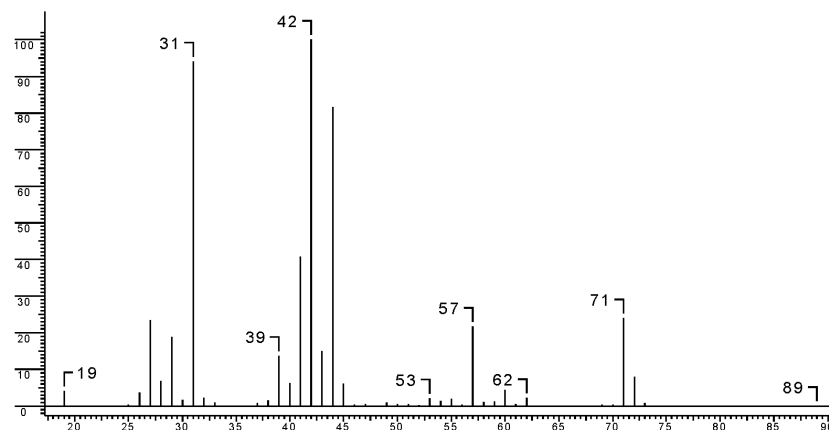


Рис. 8. Масс-спектр 1,4-бутандиола, идентифицированного как основной действующий компонент средства EnLive

с тем, чтобы время удерживания основного компонента было равно 11,53 мин.

В результате проведенных исследований было подтверждено, что основным действующим компонентом исследуемого образца является 1,4-бутандиол. Масс-спектр этого вещества приведен на рис. 8. Кроме того, в нем были идентифицированы бензойная кислота, фурфурол и некоторые его гомологи. Независимыми физико-химическими методами было подтверждено присутствие в образце прочих компонентов.

Стремительный рост немедицинского потребления оксибутирата и его многочисленных прекурсоров, широкое распространение их в окружающей человека обстановке, наличие большого числа близких по химическим и физико-химическим свойствам веществ, способных маскировать наркотик, неприменимость методик обнаружения, входящих в традиционную схему исследования наркотиков, требуют скорейшей разработки специальных комплексных подходов для криминалистического исследования данной группы наркотиков.

Исследование биологических объектов.

Обнаружение оксибутирата и его прекурсоров в биологических объектах является сложной аналитической задачей, которая на сегодняшний момент решается методами хромато-масс-спектрометрии после получения различных производных исследуемых веществ [9; 41; 47; 60; 63–71].

Основными подходами для обнаружения в биологических объектах собственно оксибутирата являются, во-первых, перевод анализируемого соединения в бутиролактон под воздействием pH или температуры с последующей экстракцией органическими растворителями и анализом полученного производного исследуемого вещества [39; 58; 64; 68; 72–78], и, во-вторых, экстракция анализируемого вещества органическим растворителем и дериватизация карбоксильной группы с получением различных сильных производных [47; 65–67; 69; 79].

Интересным представляется метод дериватизации оксибутирата непосредственно в водном растворе или моче при помощи реактива гексилхлорформиата, разработанный Blair и др. [63]. Полученные производные выделялись из водной матрицы с использованием твердо-фазной микроэкстракции и анализировались хромато-масс-спектрально. Данный метод быстр, дешев и позволяет дифференцировать оксибутират от бутиролактона.

Rap и др. [71] предложили модифицированную методику одновременного определения в плазме крови этиленгликоля и оксибутирата, отличительной особенностью которой является обработка анализируемых объектов 2,2-диметоксипропаном — веществом, которое при взаимодействии с водой превращается в метанол. Авторы отмечают, что обработка этим реактивом биологических объектов проста, экономична и приводит к получению очень чистых экстрактов.

Оксибутират и его прекурсоры могут поступать в организм человека извне с продуктами питания и напитками в количествах, способных влиять на результаты исследования. Концентрации их в биологических жидкостях при хранении могут значительно изменяться в ту или иную сторону в зависимости от таких факторов, как температура, pH, использованный консервант и микробиологические загрязнения образца [4; 12; 47; 57; 59; 64; 70; 79—83].

Существенным недостатком существующих методов исследования является необходимость использования нескольких аналитических методик для определения в одном образце оксибутирата и его прекурсоров. В настоящее время авторами проводится работа по созданию унифицированного метода. Одним из направлений исследований является выбор оптимального метода одновременной дериватизации оксибутирата и его прекурсоров. На рис. 9 и 10 приведены масс-спектры 2ТМС- и ТФА-производных оксибутирата, соответственно. Как уже отмечалось выше, наиболее часто оксибутират исследуют в виде силильных производных. Однако при разработке комплексного метода, способного анализировать кислоты, альдегиды, спирты и амины более целесообразным представляется применение ацильных производных, которые имеют ряд преимуществ перед уже названными. К таковым относятся более широкий круг анализируемых веществ, получение силильных производных с которыми невозможно, более информативный масс-спектр таких веществ, большие сроки хранения реакционной смеси без изменения ее аналитических свойств.

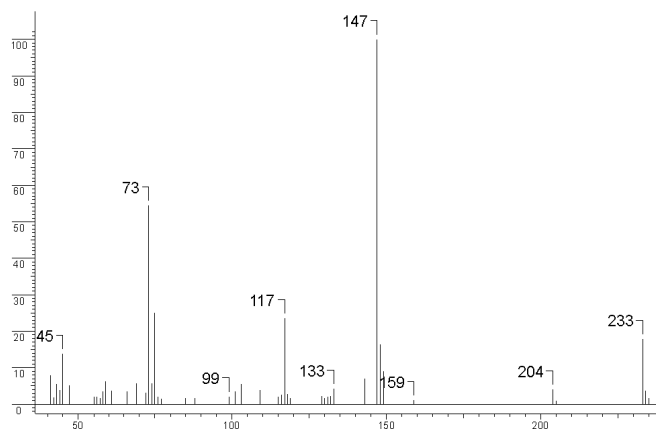


Рис. 9. Масс-спектр 2ТМС-производного оксибутирата

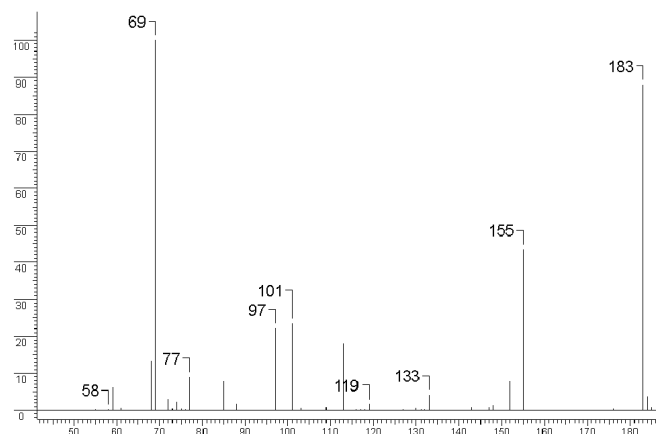


Рис. 10. Масс-спектр ТФА-производного оксибутирата

Результаты данных исследований в настоящее время готовятся к публикации.

Заключение

Быстрый рост немедицинского потребления оксибутирата, появление на «черном» рынке наркотиков его «метаболических прекурсоров» и ужесточение контроля над их оборотом поставили перед криминалистами, химиками-токсикологами и судебными химиками целый ряд задач, в том числе таких, которые им еще не встречались. Быстрое и успешное решение этих задач возможно только при концентрировании усилий всех заинтересованных сторон.

Список литературы

1. Костюченко А.Л., Дьяченко П.К. Внутривенный наркоз и антинаркотики. С-Пб.: «Деан», 1998.
2. Сиволап Ю.П., Савченков В.А. Фармакология в наркологии. Под ред. Н.М. Жарикова. М.: «Медицина», 2000.
3. g-Hydroxybutyrate. The Merck Index on CD-ROM [12:1], 4860. 1996. Chapman & Hall.
4. Baselt R.C. Disposition of toxic drugs and chemicals in man. 5th ed. Foster City, CA: Chemical Toxicology Institute, 2000.
5. Eli M., Cattabeni F. Endogenous gamma-hydroxybutyrate in rat brain areas: postmortem changes and effects of drugs interfering with gamma-aminobutyric acid metabolism. J Neurochem 1983; 41:524—30.
6. Hedner T, Lundborg P. Development of dopamine autoreceptors in the postnatal rat brain. J Neural Transm 1985; 62(1—2):53—63.
7. Murrin LC, Roth RH. Dopaminergic neurons: reversal of effects elicited by gamma-butyrolactone by stimulation of the nigro-neostriatal pathway. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol 1976 Oct.; 295(1):15—20.
8. Tunnicliff G. Significance of gamma-hydroxybutyric acid in the brain. Gen Pharmacol 1992; 23:1027—34.
9. Kavanagh PV, Kenny P, Feely J. The urinary excretion of gamma-hydroxybutyric acid in man. J Pharm Pharmacol 2001 Mar.; 53(3):399—402.
10. Yayer P., Mandel P., Maitre M. Gamma-oxybutyrate, a possible neurotransmitter. Life Sci 1987; 41:1547—57.
11. Snead OC, Morley B.J. Ontogeny of gamma-hydroxybutyric acid. I. Regional concentration in developing rat, monkey and human brain. Dev Brain Res 1981; 1:579—89.
12. Ferrara SD, Tedeschi L, Frison G. Endogenous substances in hair. In: de Zeeuw R.A., Al Hosani, Al Muntiri S., Magbool A., editors. Hair analysis in forensic toxicology. Proceeding of the 1995 International Conference and Workshop for Hair analysis in Forensic Toxicology. Abu Dhabi, United Arab Emirates: 1995: 225—60.
13. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 14 ed. 2001.
14. Addolorato G, Balducci G, Capristo E et al. Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized comparative study versus benzodiazepine. Alcohol Clin Exp Res 1999 Oct.; 23(10):1596—604.
15. Bernasconi R, Lauber J, Marescaux C et al. Experimental absence seizures: potential role of gamma-hydroxybutyric acid and GABAB receptors. J Neural Transm Suppl 1992; 35:155—77.
16. Gallimberti L, Canton G., Gentile N. et al. Treatment of narcolepsy with gamma-hydroxybutyric acid for the treatment of alcohol withdrawal syndrome. Lancet 1989; 2:787—9.
17. Gallimberti L, Canton G., Gentile N. et al. Treatment of narcolepsy with gamma-hydroxybutyric acid for the treatment of alcohol dependence: a double blind study. Alcohol Clin Exp Res 1992; 16:673—6.
18. Gallimberti L, Cibi M, Pagnin P et al. Gamma-hydroxybutyric acid for treatment of opiate withdrawal syndrome. Neuropsychopharmacology 1993 Aug.; 9(1):77—81.
19. Gessa GL. Guidelines for the drug therapy of alcoholism. Recent Prog-Med 1990; 81(3):171—5.
20. Dyer J.E. Gamma-hydroxybutyrate: a health-food product producing coma and seizurelike activity. Am J Emerg Med 1991; 9:321—4.

19. Auerbach S.B. Multistate outbreak of poisoning associated with illicit use of gamma-hydroxybutyrate. *MMWR* 1990; 39:861–3.
20. Steele M.T., Watson W.A. Acute poisoning from gamma-hydroxybutyrate (GHB). *Mo Med* 1995; 92:354–7.
21. Galloway G.P., Frederick S.L., Staggers F.E. et al. Gamma-hydroxybutyrate: an emerging drug of abuse that causes physical dependence. *Addiction* 1997; 92:89–96.
22. Clin R.L., Sporer K.A., Cullison B. et al. Clinical course of gamma-hydroxybutyrate overdose. *Ann Emerg Med* 1998; 31:716–22.
23. Williams H., Taylor R., Roberts M. Gamma-hydroxybutyrate (GHB): a new drug of misuse. *Ir Med J* 1998; 91:56–7.
24. Takahara J., Yunoki S., Yakushiji W. et al. Stimulatory effects of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) on growth hormone and prolactin release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44:1014–24.
25. London Toxicology Group. 2002.
26. <http://www.erowid.org/ghb/>. 2002.
27. Karch SB, Stephens BG, Nazareno GV. GHB. Club drug or confusing artifact. *Am. J. Forensic Med. Pathol.* 2001 Sept.; 22(3):266–9.
28. Schwartz RH, Milteer R, LeBeau MA. Drug-facilitated sexual assault ('date rape'). *South Med J* 2000 June; 93(6):558–61.
29. O'Connell T, Kaye L, Plosay JJ, III. Gamma-hydroxybutyrate (GHB): a newer drug of abuse. *Am. Fam. Physician* 2000 Dec.; 62(11):2478–83.
30. Smith KM. Drugs used in acquaintance rape. *J. Am. Pharm. Assoc. (Wash.)* 1999 July; 39(4):519–25.
31. Slaughter L. Involvement of drugs in sexual assault. *J Reprod Med* 2000 May; 45(5):425–30.
32. ElSohly MA, Salamone SJ. Prevalence of drugs used in cases of alleged sexual assault. *J. Anal. Toxicol.* 1999 May; 23(3):141–6.
33. Roper-Miller JD, Goldberger BA. Recreational drugs. Current trends in the 90s. *Clin Lab Med* 1998 Dec.; 18(4):727–46, x.
34. Craig K, Gomez HF, McManus JL, Bania TC. Severe gamma-hydroxybutyrate withdrawal: a case report and literature review. *J. Emerg. Med.* 2000 Jan.; 18(1):65–70.
35. Badcock NR, Zotti R. Rapid screening test for gamma-hydroxybutyric acid (GHB, Fantasy) in urine. *Ther Drug Monit* 1999 June; 21(3):376.
36. Fadda F, Gessa GL, Marcou M et al. Evidence for dopamine autoreceptors in mesocortical dopamine neurons. *Brain Res.* 1984 Feb.; 293(1):67–72.
37. Lettieri J, Fung HL. Improved pharmacological activity via pro-drug modification: comparative pharmacokinetics of sodium gamma-hydroxybutyrate and gamma-butyrolactone. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1978 Oct.; 22(1):107–18.
38. Poldrugo F, Barker S, Basa M et al. Ethanol potentiates the toxic effects of 1,4-butanediol. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1985 Dec.; 9(6):493–7.
39. Kraner JC, Plassard JW, McCoy DJ et al. A death from ingestion of 1,4-Butanediol, a GHB Precursor. *J. Anal. Toxicol.* 2001; 25(July/August):367.
40. Stephens BG, Baselt RC. Driving under the influence of GHB? *J. Anal. Toxicol.* 1994 Oct.; 18(6):357–8.
41. Ferrara SD, Tedeschi L, Frison G, Rossi A. Fatality due to gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and heroin intoxication. *Journal of Forensic Science* 1995; 40(3):501–4.
42. Rees D.K., Wasem S.E., Patierno E.R. Identification and Quantitation of gamma-hydroxybutyrate (GHB) in Illicit Drug Samples. *Journal of Clandestine Laboratory Investigation Chemists Association* 2002; 12(1):17–25.
43. Diversion Quarterly, Special 2000. Drug Enforcement Administration, Office of Forensic Science. 2000. Ref Type: Hearing
44. Ferrara SD, Tedeschi L, Frison G et al. Effect of moderate or severe liver dysfunction on the pharmacokinetics of gamma-hydroxybutyric acid. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50(4):305–10.
45. Kalasinsky KS, Dixon MM, Schmunk GA, Kish SJ. Blood, brain, and hair GHB concentrations following fatal ingestion. *J. Forensic Science*. 2001. May; 46(3):728–30.
46. Li J, Stokes SA, Woekener A. A tale of novel intoxication: seven cases of gamma-hydroxybutyric acid overdose. *Ann. Emerg. Med.* 1998 June; 31(6):723–8.
47. Tunnicliff G. Sites of action of GHB - a neuroactive drug with abuse potential. *J. Toxicol. Clinical Toxicol.* 1997; 35(6):581–90.
48. Cartigny B, Azaroual N, Imbenotte M et al. 1H NMR spectroscopic investigation of serum and urine in a case of acute tetrahydrofuran poisoning. *J. Anal. Toxicol.* 2001. May; 25(4):270–4.
49. Bernhardt D., Diekmann H. Degradation of dioxan, tetrahydrofuran and other cyclic ethers by an environmental *Rhodococcus atratin.* *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 1991; 36:120–3.
50. Morris J.A. Analogs of GHB. Part 1: Theoretical Perspective. *Journal of Clandestine Laboratory Investigation Chemists Association* 2000; 10(2):18–20.
51. Morris J.A. Analogs of GHB. Part 2: Analytical Perspective. *Journal of Clandestine Laboratory Investigation Chemists Association* 2001; 11(1):16–28.
52. Catterton A.J., Backstrom Erika, Bozenko B.S. Lithium Gamma-Hydroxybutyrate (GHB). *Journal of Clandestine Laboratory Investigation Chemists Association* 2002; 12(1):26–30.
53. Walker Lara. Identification of the Potassium Salt of Gamma-Hydroxybutyrate (GHB-K+). *Journal of Clandestine Laboratory Investigation Chemists Association* 1999; 9(1):17–21.
54. Butyrolactone. *The Merck Index on CD-ROM* [12:1], 1632. 1996. Chapman & Hall.
55. Roth RH, Giarman N.J. Conversion in vivo of gamma-aminobutyric acid to gamma-hydroxybutyric acid in the rat. *Biochem Pharmacol* 1969; 18:247–50.
56. Ciolino LA, Mesmer MZ, Satzger RD et al. The chemical interconversion of GHB and GBL: forensic issues and implications. *J. Forensic Science*. 2001. Nov.; 46(6):1315–23.
57. Nelson T., Kaufman E., Kline J., Sokoloff L. The experimental distribution of gamma-hydroxybutyrate (GHB). *J. Neurochem.* 1981; 37:1345–8.
58. Louagie HK, Verstraete AG, De Soete CJ et al. A sudden awakening from a near coma after combined intake of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and ethanol. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35(6):591–4.
59. Davis LG. Fatalities attributed to GHB and related compounds. *South Med. J.* 1999 Oct.; 92(10):1037.
60. Савчук С.А., Бродский Е.С., Формановский А.А. Определение гликолей в питьевой воде и алкогольных напитках методами газовой хроматографии и хромато-масс-спектрометрии. *Журнал Аналитической Химии* 1999; 54(8):836–47.
61. Blair S, Song M, Hall B, Brodbelt J. Determination of gamma-hydroxybutyrate in water and human urine by solid phase microextraction-gas chromatography/quadrupole ion trap spectrometry. *J. Forensic Science* 2001 May; 46(3):688–93.
62. Elliot S. The presence of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in postmortem biological fluids. *J. Anal. Toxicol.* 2001 Mar.; 25(2):152.
63. Elian AA. A novel method for GHB detection in urine and its application in drug-facilitated sexual assaults. *Forensic Science Int* 2000 Apr.; 109(3):183–7.
64. Couper FJ, Logan BK. Determination of gamma-hydroxybutyrate (GHB) in biological specimens by gas chromatography-mass spectrometry. *J. Anal. Toxicol.* 2000 Jan.; 24(1):1–7.
65. McCusker RR, Paget-Wilkes H, Chronister CW, Goldberger BA. Analysis of gamma-hydroxybutyrate (GHB) in urine by gas chromatography-mass spectrometry. *J. Anal. Toxicol.* 1999 Sept.; 23(5):301–5.
66. Ferrara SD, Tedeschi L, Frison G et al. Therapeutic gamma-hydroxybutyric acid monitoring in plasma and urine by gas chromatography-mass spectrometry. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 1993 June; 11(6):483–7.
67. Elian AA. GC-MS determination of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in blood. *Forensic Science Int* 2001 Oct.; 122(1):43–7.
68. Marinetti LJ, Isenschmid DS, Hepler BR, Commissaris RL. Response to the presence of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in postmortem biological fluids. *J. Anal. Toxicol.* 2001 July; 25(5):356–7.
69. Pan YM, Gill GN, Tilson CS et al. Improved procedure for the analysis of gamma-hydroxybutyrate and ethylene glycol in whole blood. *J. Anal. Toxicol.* 2001 July; 25(5):328–32.
70. Duer WC, Byers KL, Martin JV. Application of a convenient extraction procedure to analyze gamma-hydroxybutyric acid in fatalities involving gamma-hydroxybutyric acid, gamma-butyrolactone, and 1,4-butanediol. *J. Anal. Toxicol.* 2001 Oct.; 25(7):576–82.
71. Frison G, Tedeschi L, Maietti S, Ferrara SD. Determination of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in plasma and urine by headspace

solid-phase microextraction and gas chromatography/positive ion chemical ionization mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2000; 14(24):2401—7.

72. LeBeau MA, Montgomery MA, Miller ML, Burmeister SG. Analysis of biofluids for gamma-hydroxybutyrate (GHB) and gamma-butyrolactone (GBL) by headspace GC-FID and GC-MS8. *J. Anal. Toxicol.* 2000 Sept.; 24(6):421—8.

73. Doherty J.D., Snead OC, Roth RH. A sensitive method for quantitation of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and gamma-butyrolactone (GBL) in brain by electron capture gas chromatography. *Anal. Biochem.* 1975; 69:268—77.

74. Van der Pol W., Van der Kleijn E., Lauw M. Gas chromatographic determination and pharmacokinetics of 4-hydroxybutyrate (GHB) in dog and mouse. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1975; 3:99—113.

75. Lettieri J, Fung HL. Evaluation and development of gas chromatographic procedures for the determination of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and gamma-butyrolactone (GBL) in plasma. *Biochem. Med.* 1978; 20:70—80.

76. Ehrhardt J.D., Vayer P., Maitre M. A rapid and sensitive method for the determination of gamma-hydroxybutyric acid and trans-gamma-hydroxycrotonic acid in rat brain tissue by gas chromatography/mass spectrometry with negative ion detection. *Biomed. Environ. Mass. Spectrom.* 1988; 15:521—4.

77. de Vriendt CA, van Sassenbroeck DK, Rosseel MT et al. Development and validation of a high-performance liquid chromatographic method for the determination of gamma-hydroxybutyric acid in rat plasma. *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.* 2001 Mar.; 752(1):85—90.

78. LeBeau MA, Montgomery MA, Jufer RA, Miller ML. Elevated GHB in citrate-buffered blood. *J Anal Toxicol* 2000 July; 24(5):383—4.

79. Vose J, Tighe T, Schwartz M, Buel E. Detection of gamma-butyrolactone (GBL) as a natural component in wine. *J. Forensic Science* 2001 Sept.; 46(5):1164—7.

80. LeBeau MA, Miller ML, Levine B. Effect of storage temperature on endogenous GHB levels in urine. *Forensic Science Int* 2001 June; 119(2):161—7.

81. LeBeau M.A., Darwin W.D., Huestis M.A. Intra- and Interindividual Variations in Urinary Levels of Endogenous GHB. *J. Anal. Toxicol.* 2001; 25(July/August):365.

Гепатопротекторный эффект бемитила у больных с хроническими алкогольными поражениями печени

ОКОВИТЫЙ С.В.

к.м.н., старший научный сотрудник Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург

ИВАНОВА О.В.

к.м.н., старший научный сотрудник Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург

ШАБАНОВ П.Д.

д.м.н., профессор, зав. каф. фармакологии Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург

В слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании показана способность препарата из класса актопротекторов — бемитила (2-этилтиобензимидазола гидробромида) оказывать гепатопротекторное действие у больных с хроническим алкогольным поражением печени. Установлено, что данный эффект реализуется как за счет ограничения цитолитического синдрома, непосредственного усиления протеинсинтеза, так и благодаря активации иммунных механизмов, связанных с репаративными процессами, а также антиоксидантной активности. Полученные в исследовании данные позволяют рекомендовать бемитил для использования в комплексной патогенетической терапии хронических алкогольных поражений печени в качестве репаративно-восстановительного средства.

Актуальность разработки новых методов терапии хронических алкогольных заболеваний печени (стеатоза, алкогольного гепатита и цирроза) обусловлена в первую очередь тем, что развитие болезни протекает в течение относительно длительного времени, а риск развития цирроза печени составляет 33—58% [21]. Хронический гепатит алкогольной этиологии характеризуется вакуольной дегенерацией и некрозом гепатоцитов, постепенным разрастанием соединительной ткани [8, 13]. Даже в случае полного отказа от алкоголя у лиц, страдающих данной патологией, риск развития цирроза печени сохраняется на уровне 30% [25]. Лечение данного заболевания является сложной и нерешенной проблемой, что связано с известными ограничениями в использовании медикаментозной терапии, которая как правило затрагивает одну из самых органоспецифических функций печени — детоксицирующую и является дополнительной нагрузкой на пораженный орган [8, 11].

Целью настоящего исследования явилась клиническая оценка эффективности применения актопротектора бемитила в комплексной терапии хронических гепатитов алкогольной этиологии в качестве неспецифического лечебно-восстановительного средства. Ранее гепатопротекторная активность бемитила была установлена при вирусных гепатитах А [4], В, С и микст-гепатитах В+С [3, 6].

Материалы и методы

Эксперимент включал изучение в рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании клинического эффекта актопротектора бемитила. В ходе исследования было обследовано 49 больных хроническими гепатитами алкогольной этиологии, находящихся на различных стадиях заболевания, разделенных на 2 группы. Диагноз хронического алкогольного гепатита устанавливался после детального изучения жалоб пациентов, анамнеза заболевания, анамнеза жизни, объективных, лабораторно-инструментальных данных, заключения морфологического и вирусологического исследования. Каждый пациент получал базисную терапию, включавшую энтérosорбенты, витамины групп В, К, дезинтоксикационные растворы.

Первую группу (I) составили 29 пациентов, страдающих хроническими алкогольными гепатитами (ХАГ) различной степени активности и на разных стадиях заболевания, получавшие на фоне базисной терапии экспериментальный препарат. Бемитил назначался больным по 0,25 г 2 раза в сутки после еды тремя короткими курсами по 5 дней с перерывами в 2 дня между ними. В этой группе было 23 мужчины (79,31%) и 6 женщин (20,68%), средний возраст которых составлял 44,18 ± 6,93 года. Маркеры гепатита В (HbsAg, Hbcor Ab, HbeAb) и суммарные анти-