

Метаболические факторы формирования органной и полиорганной патологии у лиц с наркотической зависимостью

ХАСИНА М.А.
МОЛОЧНИКОВ В.О.

д.м.н., профессор, зав. кафедрой биологической химии ГОУ ВПО ВГМУ Росздрава
клинический ординатор кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии, сексопатологии
с курсом ФПК и ППС

ХАСИНА М.Ю.
МАХАЧКЕЕВА Т.А.

к.м.н., ассистент кафедры биологической химии
ассистент кафедры общей химии

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования
Владивостокский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию,
690600, Приморский край, Владивосток, просп. Острякова, 2. Тел. (факс): +7 (4232) 451706; E-mail: vgm@mail.ru

Хроническое поступление опийных препаратов в организм является пусковым звеном последующего каскада патологических реакций, которые затрагивают ключевые стороны метаболизма. Нарастает картина эндогенной интоксикации (эндотоксикоза), связанная с прогрессирующей недостаточностью работы электронтранспортных механизмов, формированием энергодефицитного состояния, нарушением прооксидантно-антиоксидантного соотношения, увеличением концентрации продуктов нормального и нарушенного метаболизма. Совокупность экзо- и эндотоксических факторов является причиной нарушения структуры и функции жизненно важных органов и развития органной и полиорганной недостаточности.

Ключевые слова: наркотики, эндотоксикоз, соматическая патология

На протяжении нескольких последних десятилетий наркомания продолжает занимать одно из лидирующих мест в задачах охраны здоровья населения. Распространение этих заболеваний стало серьезной медицинской и социально-экономической проблемой [22, 28].

В 2006 г. специализированными наркологическими учреждениями страны зарегистрировано 350,3 тыс. больных наркоманией, или 245,4 больных при расчете на 100 тыс. чел., по сравнению с 1999 г. показатель вырос на 60,0%. Важно отметить, что подавляющее большинство составляют пациенты с опийной зависимостью (87,7%) [29, 44, 72, 76].

Наиболее часто употребляемые наркотические средства — опий кустарного производства, героин и его самодельные аналоги. Попадая в организм, в течение нескольких минут героин превращается в морфин, который, по мнению ряда авторов, и оказывает агонистическое влияние на опиатные рецепторы.

Морфин имеет низкую биодоступность при энтеральном приеме — около 26%. При парентеральном введении (подкожно, внутримышечно) максимальную концентрацию морфина в плазме крови можно наблюдать через 7,5—20 мин, а при внутривенном введении пик концентрации можно наблюдать уже через 2—5 мин. В организме морфин распределяется в паренхиматозных органах (печень, почки, селезенка, легкие), мозге, скелетных мышцах, сердце.

Время полувыведения морфина из организма составляет 12—24 ч; 85—90% вводимой дозы выделяется с мочой, при этом 2—12% в неизменном виде, 65—70% — в виде морфин-3-глюкуронида и морфин-6-глюкуронида, до 10% — в виде морфин-3-сульфата и морфин-6-сульфата, 1% — в виде норморфина и 3% — в виде норморфин-глюкуронида. С желчью выделяется не более 7—10% метаболитов морфина [3, 44].

В метаболизме морфина, как и большинства ксенобиотиков, участвуют около 30 ферментов. Различают две основные фазы:

1) модификация, создающая или освобождающая функциональные группы;

2) конъюгация — присоединение к последним других групп или молекул.

Обычно обе фазы, особенно при совместном действии, приводят к увеличению гидрофильности и снижению активности и токсичности молекулы [30].

В первой фазе наиболее важной является локализованная в мембранах эндоплазматической сети система цитохромов P450 и b5, называемая также микросомальной или монооксигеназной окислительной цепью метаболизма. Микросомальные ферменты большинства органов, прежде всего печени, кожи, легких, стенки кишечника, митохондрий коры надпочечников и половых желез, катализируют реакции C-,N-гидроксилирования, O-,N-,S-деалкилирова-

ния, окислительного дезаминирования, сульфокисления. Однако этой системе присущи и серьезные ограничения, и даже недостатки. Принципиальной особенностью функционирования цитохром-Р450-зависимого электрон-транспортного пути является образование активных форм кислорода — супероксидрадикала, перекиси водорода. В условиях хронической наркотической интоксикации, сопровождающейся повышенной субстратной нагрузкой на ферменты детоксикации, продукция активных форм кислорода значительно возрастает, что может привести к нарушению структуры мембранного окружения и тем самым к подавлению функции этих ферментов и даже их деструкции [15, 77]. Система также недостаточно активна или отсутствует во многих жизненно важных органах (сердце, головной мозг), в меньшей степени оказывает влияние при проникновении ксенобиотика через инъекции, слизистые, раны. В качестве побочного действия может вызывать токсификацию некоторых метаболитов наркотических веществ [15, 30, 63].

Основные функции второй фазы метаболизма морфина те же, что и первой: увеличение гидрофильности и снижение токсичности ксенобиотиков вследствие конъюгации с глюкуроновой, серной кислотами, глутатионом. Наиболее важные ферменты стадии конъюгации относятся к классу энергозависимых трансфераз.

Одним из ферментов является глутатион-S-трансфераза (GST). Обезвреживание с участием GST и глутатиона играет уникальную роль в формировании резистентности организма к самым различным воздействиям и является наиболее важным защитным механизмом клетки. За счет восстановленного глутатиона осуществляется прямая регенерация липоперекисей в мембранах без предварительного фосфолипазного гидролиза, снижающая последствия окислительного стресса и эндогенной интоксикации [25]. Реакция конъюгации протекает в двух вариантах:

1) присоединение к субстрату (алкены и эпоксида) полной молекулы глутатиона;

2) нуклеофильное замещение по электрофильным атомам С (галоген- и нитроалканы), N (тринитроглицерин), S (тиоцианаты и дисульфиды) или Р (метилпараион).

При дальнейшем метаболизме глутатионовые конъюгаты переходят в меркаптуровые кислоты или меркаптаты, выделяемые из организма. Кроме этого, конъюгация с глутатионом токсичных продуктов перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков способствует их выведению из организма. При длительной наркотической нагрузке концентрация продуктов окислительной модификации липидов и белков в организме увеличивается, чему способствуют снижение активности GST и формиро-

вание энергодефицитного состояния в связи с прямым ингибирующим действием наркотических веществ на ферменты тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях [77, 84].

Таким образом, хроническое поступление опийных препаратов в организм является пусковым звеном последующего каскада патологических реакций, которые затрагивают ключевые стороны метаболизма. Фактор интоксикации играет ведущую, зачастую универсальную, роль в патогенезе и танатогенезе многих различных по этиологии патологических состояний. Особенно спорной и недостаточно изученной является проблема эндотоксикоза, представляющего собой сложное многокомпонентное явление, на начальных стадиях которого могут принимать участие как экзотоксины, так и эндотоксины [20, 37]. Приоритетное значение при этом приобретает эндогенная интоксикация, прогрессирование которой, в свою очередь, приводит к усугублению недостаточности работы электронтранспортных систем и несостоятельности гомеостаза [1, 21, 35].

Исследование эндогенной интоксикации в последние годы приобретает все больший интерес [7, 13, 14, 33, 40, 41]. Из многочисленных определений эндотоксикоза наиболее общим и достаточно удачно отражающим его сущность при патологии является следующее: это состояние, обусловленное повреждениями тканей, в результате которых в организме накапливаются в нефизиологических концентрациях промежуточные и конечные продукты нормального обмена веществ, а также продукты нарушенного метаболизма и компоненты деградации нормальных структур, оказывающие токсическое влияние и вызывающие дисфункцию различных органов и систем [31, 37, 45, 62].

Сложность изучения во многом обусловлена отсутствием при большинстве видов эндотоксикозов четкого представления о токсическом субстрате. Если любая экзогенная интоксикация сопряжена с каким-либо конкретным токсическим продуктом, имеющим определенную химическую структуру и конкретную направленность и точку патологического воздействия на клетки органов, то формирование эндотоксикоза, как оказалось, не может быть поставлено в зависимость от какого-то одного определенного токсического агента [37, 45].

Изучение биохимической природы эндотоксикозов [37, 55, 64, 66, 67] позволило выделить 38 промежуточных продуктов углеводного, жирового и белкового обменов, 11 из которых в случае их избыточного содержания способны вызвать эндотоксикацию. К ним относят ацетальдегид, триметиламин, метилизоцианид, этаннитрил, изовалериановый альдегид. Среди конечных продуктов метаболизма, которые могут участвовать в развитии эндотоксикоза, выделя-

ют аммиак, билирубин, желчные кислоты, мочевины, креатинин. В то же время они могут оставаться в пределах нормы при выраженной клинической картине токсемии, что свидетельствует об их относительно малой значимости в нарушении гомеостаза [37, 49, 53].

В последнее время наибольшее признание получила концепция существования токсических продуктов белковой природы массой 500—5000 Д, образующихся при нарушении метаболизма, которые объединяют терминами среднемолекулярные олигопептиды, или молекулы средней массы (МСМ). При изучении химической структуры некоторых соединений из группы МСМ было показано, что они являются фрагментами фибриногена, α -макроглобулина, гормонов белковой природы, что свидетельствует об образовании этих веществ в процессе катаболизма данных эндогенных белков. Часть МСМ является продуктом жизнедеятельности кишечных бактерий. Биологические свойства МСМ весьма разнообразны, при этом токсический эффект определяется их суммарной активностью. Токсические свойства МСМ заключаются в гемолизе эритроцитов, угнетении эритропоэза и фагоцитоза клетками крови, подавлении синтеза белков, нуклеотидов, повышении проницаемости мембран капилляров, разобщении процессов тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, нейротоксическом и психотропном действии [25, 37, 42, 43].

Не менее важным фактором, способным оказать существенное влияние на развитие эндотоксикоза, является повышение уровня свободнорадикального окисления, образование активных форм кислорода, перекисное окисление липидов (ПОЛ) под действием наркотических средств.

Заслуживают рассмотрения следующие предполагаемые механизмы активации ПОЛ при употреблении наркотиков. Один из них связан с ингибированием ферментов тканевого дыхания, другой — с ослаблением антиокислительной защиты в результате истощения в клетке растворимых в липидах антиоксидантов и увеличении способности мембран к переокислению [11, 48, 65]. Третий механизм может определяться способностью наркотиков стимулировать выброс катехоламинов в кровяное русло [59, 60, 80].

Эти изменения могут сохраняться и в период отмены наркотика. По мнению некоторых авторов, уровень неферментативных антиоксидантов, таких, как билирубин, мочевины и мочевая кислота, зависит от стажа наркомании, причем наблюдается разнонаправленность и несинхронность изменений [32].

Так, при длительности наркотизации до двух лет уровень всех изученных веществ, за исключением мочевой кислоты, превышает показатели у здоровых лиц. При увеличении стажа наблюдаются дальнейшее

повышение содержания билирубина и мочевины и снижение уровня мочевой кислоты, которая в последние годы рассматривается как антиоксидант. Отмечены изменения активности антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы в клетках различных органов. Они также имеют разную направленность и зависимость от длительности действия психоактивных веществ [12].

В исследовании Г.И. Кулгина с соавторами (2007 г.), выявлено, что продолжительность наркомании вызывает неоднозначные изменения в генерации активных форм кислорода (АФК). Среди различных причин повышения уровня АФК при опиоидной наркомании следует отметить периодическую дыхательную и тканевую гипоксию [71, 73], которая, как установлено, сопровождается усилением свободнорадикального окисления (СРО) [8, 16, 81], а также гиперкатехолемию [2]. Резкое повышение в крови наркоманов при абстиненции уровня дофамина приводит к его аутоокислению, в ходе которого через стадию семихинона образуется супероксидный анион-радикал [4]. Кроме того, показано, что хроническая наркотическая интоксикация приводит к развитию различных соматических расстройств, в патогенезе которых важная роль может принадлежать интенсификации ПОЛ и нарушению структурной организации биомембран [69, 73]. Нарушение метаболических функций легких, например на фоне наркотической интоксикации, как показано нами [10], характеризуется значительной активацией процессов ПОЛ, снижением антирадикальной активности. Изученные особенности сопоставимы с таковыми при пневмонии у лиц с наркотической зависимостью. Наиболее информативными показателями критических нарушений метаболизма в легких являются первичные и вторичные продукты ПОЛ фракции нейтральных липидов, первичные продукты фракции полярных липидов. На основании этих данных получена статистическая модель связи между пневмонией и метаболическими изменениями в легких у лиц с наркотической зависимостью, которая позволяет прогнозировать индивидуальный риск развития бронхолегочной патологии, формировать контингент риска из числа наркоманов, проводить адекватную профилактику и контролировать эффективность лечебно-профилактических мероприятий.

Проведенные исследования показали, что нарушения прооксидантно-антиоксидантного баланса при наркомании носит долговременный характер и в значительной степени сохраняется после прекращения приема наркотиков. Повышенное образование АФК при абстиненции, особенно в ранний постабстинентный период, инициирует как начальные, так и конечные стадии ПОЛ в плазме крови и мембранах

эритроцитов с образованием широкого спектра продуктов, вызывающих окислительное повреждение всех биомолекул и клеточных структур организма. Уровень диеновых кислот у пациентов с синдромом отмены возрастает на 63%, содержание МДА — на 64%, шифоновых оснований — на 82% [3, 9, 67].

Важнейшая роль в поддержании стационарного уровня ПОЛ в крови принадлежит антиоксидантным ферментам эритроцитов — супероксиддисмутазе, каталазе, глутатионпероксидазе, — которые функционируют сопряженно и ингибируют СРО на различных стадиях цепного процесса. Так, в эритроцитах больных с синдромом отмены показано ингибирование активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, и нарушение, в результате регуляции ПОЛ. СОД — индуцируемый фермент (его синтез увеличивается, если в клетке активируется перекисное окисление) превращает супероксидные анионы в пероксид водорода. Изоферменты СОД находятся в цитозоле и митохондриях и являются первой линией защиты, так как супероксидный анион образуется обычно первым из активных форм кислорода при утечке электронов в дыхательной цепи. Глутатионпероксидаза разрушает пероксид водорода и гидропероксиды липидов, обеспечивая тем самым инактивацию АФК. В качестве кофермента используется Se, при его недостатке активность антиоксидантной защиты снижается [51].

Совокупность вышеперечисленных токсических факторов на фоне нарушения обменных процессов вызывает закономерное повреждение структуры и функции жизненно важных органов: печени, почек, легких, сердца, мозга. Подобное состояние получило название *полиорганной (полисистемной) недостаточности* [37].

Таким образом, потребление наркотических веществ не только сопровождается развитием психических нарушений [50, 52, 56, 61, 62, 82], но и является причиной широкого круга соматических заболеваний. Соматическая патология при химических зависимостях традиционно рассматривается в рамках синдрома последствий хронической интоксикации и, как показано в работах последних лет, является следствием эндогенной интоксикации [19, 34, 47, 54, 74].

Соматовисцеральные поражения при наркоманиях в целом, маскируясь под заболевания различной этиологии, составляют весомую долю в структуре заболеваемости населения. По данным отечественных исследований [23, 36, 38, 46, 57, 58, 75], причины смертности среди лиц трудоспособного возраста в 50% всех общесоматических заболеваний причинно связаны с потреблением психоактивных веществ. Международная статистика свидетельствует, что среди причин преждевременной смертности наркомания

занимает одно из первых мест [24, 78, 79, 85]. В отечественной наркологии ведущая концепция интерпретирует летальность как результат токсического действия наркотического вещества на центральную нервную систему [5], однако важнейшим аспектом смертности при наркоманиях является ее связь с соматическими заболеваниями [6, 38, 39].

Анализ причин смертности больных наркоманией показал, что смертность от соматических заболеваний занимает наибольшую долю (в 2005 г. — 30,3%, в 2006 г. — 31,5%). На втором месте — неизвестные причины (24,6 и 25,5%) и только на третьем — передозировка наркотиков (в 2005 г. — 20,3%, в 2006 г. — 18,8%). Следует отметить относительно высокую долю несчастных случаев (13,8 и 10,9%). На другие причины приходится 5,9—8,1%. Психическое (наркологическое) заболевание как основную причину смерти отмечали в 0,5—0,6% случаев [18].

Формирование наркомании как болезни представляет собой процесс, который клинически выражается проявлением наркоманических синдромов и осложнений хронической интоксикации в психической и соматоневрологической сфере. Наркомания относится к заболеваниям с постепенно утяжеляющимся, ускоряющимся, прогрессивным течением. В развитии болезни можно выделить несколько этапов, предложенных в 1994 г. И.Н. Пятницкой [44]: этап злоупотребления наркотиком, продром болезни и три этапа наркоманической зависимости. Каждый этап охарактеризован с позиции частоты, регулярности, длительности, способа потребления наркотика, физического и психического самочувствия, формирования абстинентного синдрома. При анализе литературы [3, 27, 83, 86] мы обнаружили, что практически отсутствуют работы, касающиеся характеристики метаболических нарушений и уровня эндогенной интоксикации на этих этапах формирования наркомании.

Сведения о причинах смерти больных наркоманией в связи с соматической патологией, приводимые в специальной литературе, ограничены и нередко противоречивы, среди них преобладают: туберкулез легких — 11,3%, пневмонии — 30%, септическая интоксикация — 7,5%, сердечно-сосудистая недостаточность — 5,6%, печеночно-почечная интоксикация и нарушение мозгового кровообращения — по 3,7% [5, 6, 17, 24, 29, 70].

Безусловно, выявление соматических расстройств является достаточно трудной задачей в связи с низкой и поздней обращаемостью лиц с наркотической зависимостью за медицинской помощью, отсутствием у больных наркоманией активных жалоб на нарушение функций органов и систем, маскируемых влиянием принимаемого наркотического средства. Кроме того, отсутствуют совместные исследования психиатров-на-

ркологов и врачей другого профиля по систематизации и анализу выявленных отклонений. Некоторые специалисты не придают значения симптомам изменения состояния внутренних органов у больных наркоманиями и ограничивают их диапазон снижением аппетита, запорами, нарушением желудочно-кишечной секреции, лабильностью показателей сердечно-сосудистой системы. По-видимому, это является одной из причин столь малого количества работ по изучению клинических особенностей, механизмов поражения внутренних органов, оценке терапевтического профиля у больных наркоманиями, что требует разработки новых подходов к изучению патогенеза, диагностике, прогнозированию и профилактике соматической патологии у лиц с наркотической зависимостью.

Список литературы

1. Анохина И.П. Биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ (патогенез) // Лекции по наркологии / Под ред. Иванца Н.Н. — М.: Медпрактика-М, 2001. — С. 13—33.
2. Анохина И.П. Биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ (патогенез) // Лекции по наркологии / Под ред. Иванца Н.Н. — М.: Медпрактика-М, 2001. — С. 13—31.
3. Белоглазова С.И. Метаболические факторы формирования пневмоний у лиц с наркотической зависимостью: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — Владивосток, 2007. — 22 с.
4. Болдырев А.А. Двойственная роль свободнорадикальных форм кислорода в ишемическом мозге (обзор) // Нейрохимия. — 1995. — Т. 12, №3. — С. 3—13.
5. Вартамян Ф.Е. Наркомания и сопутствующие им инфекционные заболевания // Аддиктология. — 2005. — №1. — С. 78—80.
6. Васалиев Р.В. Анализ причин смертности больных опиоидной наркоманией // Наркология. — 2006. — №11. — С. 59—61.
7. Векслер Н.Ю. Коррекция эндотоксикоза направленным воздействием на токсичные агенты // Российский медицинский журнал. — 2004. — №3. — С. 29—32.
8. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. и др. Свободные радикалы в живых системах. Итоги науки и техники: серия Биофизика. ВИНТИ. — М., 1991. — Т. 29. — 252 с.
9. Внуков В.В., Милютин Н.П., Овсянников М.В., Панченко Л.Ф. Особенности развития окислительного стресса при опиоидной наркомании // Клиническая наркология. — 2007. — №2. — С. 22—24.
10. Возможность прогнозирования пневмонии у лиц с наркотической зависимостью // Хасина М.А., Двинская С.А., Белоглазова С.И., Хасина М.Ю., Лемешко Т.Н. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2009. — №31. — С. 33—36.
11. Гончарова Т.А. Особенности пневмоний на фоне наркомании // IX Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. резюме. — М., 1999. — С. 303.
12. Долматова Л.С., Ромашина В.В. Особенности изменения активности антиоксидантных ферментов в различных типах лейкоцитов крови у больных хроническим алкоголизмом // Патология, физиология и эксперим. терапия. — 2003. — №2. — С. 17—19.
13. Ельков А.Н., Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С. Современные подходы к изучению патогенеза эндотоксикоза при острых экзогенных отравлениях // Анестезиология и реаниматология. — 2005. — №6. — С. 19—25.
14. Еськов А.П., Каюмов А.Е., Соколов А.Е. Эндотоксикоз. Модель и лабораторная диагностика // Токсикологический вестник. — 2001. — №4. — С. 13—16.
15. Жолдакова Э.И., Харчевникова Н.В. Механизмы процессов биоактивации чужеродных химических веществ под действием ферментных систем организма // Вест. Рос. АМН. — 2002. — №8. — С. 44—49.
16. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты. — М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. — 343 с.
17. Зотов П.В., Уманский С.М., Михайловская Н.В. Некоторые аспекты смертности и суицидального поведения больных наркоманией // Наркология. — 2003. — №12. — С. 32—34.
18. Иванец Н.Н., Кошкина Е.А., Киржанова В.В. и др. Смертность больных наркоманией в Российской Федерации. Анализ данных федерального статистического наблюдения // Вопросы наркологии. — 2008. — №3. — С. 105—118.
19. Изменения показателей эндотоксикоза при различной тяжести острых отравлений психотропными препаратами / Сыромятников Е.Д., Илияшенко К.К., Грызлов Ю.А. // Клинич. лаб. диагностика. — 2005. — №5. — С. 74.
20. Ильченко Л.Ю. Течение хронических гепатитов у наркоманов в период ремиссии // Наркология. — 2003. — №9. — С. 38—41.
21. Келина Н.Ю., Васильков В.Г., Безручко Н.В. Методология доказательной биохимической оценки развития эндотоксикоза // Вестник интенсивной терапии. — 2002. — №4. — С. 13—17.
22. Киржанова В.В., Муганцева Л.А. Распространенность наркомании среди подростков в Российской Федерации // Наркология. — 2003. — №6. — С. 2—6.
23. Киржанова В.В., Салман Э.Р. Краткосрочное прогнозирование распространенности наркомании // Наркология. — 2006. — №3. — С. 31—35.
24. Козлов В.А., Перельгин В.В., Чиквина А.В. Ситуация с героиноидной наркоманией в Российской Федерации // Наркология. — 2005. — №11. — С. 31—36.
25. Колесниченко Л.С., Кулинский В.И. Глутатионтрансферазы // Успехи современной биологии. — 2000. — Т. 107. — Вып. 2. — С. 179—194.
26. Комаров В.Т., Савченко Р.П., Татарченко И.П., Прокаева П.Н. Диагностическое значение определения молекул средней массы при инфекционном эндокардите // Клиническая лабораторная диагностика. — 2001. — №8. — С. 19—21.
27. Косолапов А.Б., Спиридонов Р.Б. Наркомания в Приморском крае как социальная и медико-биологическая проблема // Валеология: Научно-практический журнал. — 2004. — №1. — С. 43—47.
28. Кошкина Е.А., Киржанова В.В. Основные тенденции распространенности наркологических расстройств в России 2003—2004 годах // Вопросы наркологии. — 2005. — №3. — С. 57—67.
29. Кошкина Е.А., Киржанова В.В. Основные тенденции распространенности наркологических расстройств в Российской Федерации в 2003—2004 годах // Вопросы наркологии: Научно-практический журнал. — 2005. — №3. — С. 57—67.
30. Кулинский В.И. Обезвреживание ксенобиотиков // Сороковский образовательный журнал. — 1999. — №1. — С. 8—12.
31. Ливанов Г.А., Малахова М.Я., Батоцыренов Б.В. и др. Особенности формирования эндотоксикоза у больных в критическом состоянии в результате острых отравлений нейротропными средствами и пути коррекции // Вестник интенсивной терапии. — 2003. — №1. — С. 27—33.
32. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н. Опиатергическая регуляция состояния центральной гемодинамики // Патолог. физиология и эксперим. терапия. — 2003. — №1. — С. 2—11.
33. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Суходолова Г.Н. Диагностика, профилактика и лечение синдрома эндотоксикоза в клинической токсикологии // Российские медицинские вести. — 2005. — Т. 10, №4. — С. 19—24.
34. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Суходолова Г.Н. Диагностика, профилактика и лечение синдрома эндотоксикоза в клинической токсикологии // Российские медицинские вести. — 2005. — №4. — С. 19—24.

35. Марупов А.М., Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С. Эндотоксикоз при острых экзогенных отравлениях (обзор литературы) // Токсикологический вестник. — 2004. — №5. — С. 2—8.
36. Михалева Л.Д. Распространение наркомании в Приморском крае в сравнении с РФ и Дальневосточным Федеральным округом // Современные аспекты охраны психического здоровья: Материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием. — Владивосток: Дальнаука, 2004. — С. 99—101.
37. Мишнев О.Д., Щёголев А.И. Печень при эндотоксикозах. — М.: Изд-во РАМН, 2001. — С. 178—185.
38. Москаленко В.Д. Медицинские последствия алкоголизма и наркомании // Наркология. — 2007. — №7. — С. 52—54.
39. Москвичев В.Г. Ургентные состояния при опийной наркомании // Лечащий врач. — 2006. — №5. — С. 72—76.
40. Мусселмус С.Г., Казакова Н.П., Мокроусова М.М. и др. // Особенности эндотоксикоза при острых отравлениях. — М.: НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, 2001. — С. 28—30.
41. Мусселиус С.Г., Шиманко И.И., Александрова И.В. и др. // Актуальные вопросы диагностики и лечения острых эндотоксикозов. — М., 2000. — С. 28—30.
42. Нагоев Б.С., Габрилович М.И. Значение определения средних молекул в плазме крови при инфекционных заболеваниях вирусной и бактериальной этиологии // Клиническая лабораторная диагностика. — 2000. — Т. 159, №4. — С. 70—73.
43. Нагоев Б.С., Габрилович М.И. Уровень «средних молекул» в плазме крови больных гриппом // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2001. — №4. — С. 34—36.
44. Наркология: национальное руководство / Под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 21—31.
45. Неотложная терапия острых отравлений и эндотоксикозов: Справочник / Под ред. Е.А. Лужникова. — М.: Медицина, 2001. — 304 с.
46. Огурцов П.П. Патология внутренних органов при наркологических заболеваниях: клинико-генетические аспекты // Вопросы наркологии. — 2006. — №1. — С. 55—58.
47. Определение показателей эндотоксикоза при токсикогипоксической энцефалопатии, обусловленной острыми отравлениями нейротоксикантами / М.В. Белова, Н.Ф. Леженина, С.Б. Матвеева и др. // Клинич. лаб. диагностика. — 2005. — №5. — С. 71.
48. Перекисное окисление липидов и состояние системы антипероксидальной защиты плазмы крови у подростков, злоупотребляющих психоактивными веществами / Л.Ф. Панченко, С.В. Пирожков, А.В. Немоловский и др. // Вопросы наркологии. — 1998. — №1. — С. 50—53.
49. Пестряева Л.А., Юрченко Л.Н., Шипицына Е.А. и др. Лабораторная оценка тяжести аутоиммунного эндотоксикоза при беременности, осложненной гестозом // Клиническая лабораторная диагностика. — 2000. — С. 10—17.
50. Погосов А.Ф., Барбина Е.М. Аффективные расстройства и осознание болезни при опийной наркомании // Наркология. — 2002. — №9. — С. 16—20.
51. Показатели внешнего дыхания и качество жизни у больных бронхиальной астмой на фоне коррекции дефицита селена / Войцеховская Ю.Г., Орликов Г.А., Карпов Ю.Г., Тейбе У., Иванов А.Д., Байдекале И., Выйцеховский Н.В., Маульнич Э. // Терапевтический архив. — 2007. — №8. — С. 38—41.
52. Полунина А.Г., Давыдов Д.М., Брюн Е.А. Эпилептиформная активность и суточные дозы героина у больных героиневой наркоманией // Вопросы наркологии. — 2004. — №1. — С. 41—46.
53. Попова Е.А. Прогнозирование, профилактика и коррекция эндотоксикозов у ожоговых больных: Автореф. дисс. на соискание ученой степени д.м.н. — СПб., 2000. — 40 с.
54. Пятницкая И.Н. Наркомания как социальная и общемедицинская проблема // Рос. мед. журн. — 1996. — №4. — С. 5—10.
55. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром / Под ред. Г.Е. Ройтберга. — М.: Изд-во Медпресс-Информ, 2007. — 233 с.
56. Рохлина М.Л. Аффективные расстройства при героиневой наркомании на разных этапах заболевания // Наркология. — 2005. — №12. — С. 36—39.
57. Рохлина М.Л., Козлов А.А. Наркомании. Медицинские и социальные последствия. Лечение. — М.: Анахарсис, 2001. — 208 с.
58. Рудык Б.И. Соматические расстройства при наркоманиях (обзор литературы) // Врачеб. дело. — 1990. — №1. — С. 97—101.
59. Селедцев А.М. Перекисное окисление липидов и состояние антиоксидантных систем при опийной наркомании, хроническом алкоголизме, токсикомании, обусловленной вдыханием паров органических растворителей // Вопр. мед. химии. — 1995. — Т. 43, №3. — С. 50—53.
60. Серебров В.Ю., Балашов П.П., Шарыпова Н.Г. Перекисное окисление и спектр липидов плазматических мембран лимфоцитов при абстинентном синдроме у больных опийной наркоманией // Сибирский вестник психиатрии и наркологии: Научно-практическое издание. — 2004. — №2. — С. 43—45.
61. Сиволап Ю.П. Постановка вопроса об особой психопатологии опиоидной зависимости // Наркология. — 2006. — №5. — С. 51—53.
62. Сиволап Ю.П., Савченков В.А. Злоупотребление опиоидами и опиоидная зависимость. — М.: Медицина, 2005. — 304 с.
63. Силуянова С.Н., Андриянова Л.Е., Лесничук С.А. Печень. Обезвреживание токсических веществ // Вопр. биол. мед. и фармацевт. химии. — 2002. — №3. — С. 50—56.
64. Строев Ю.И., Цой Л.П., Чурилов Л.П., Шишкин А.Н. Классические и современные представления о метаболическом синдроме // Вестник Санкт-Петербургского университета. — 2007. — Сер. 11. — Вып. 1. — С. 3—15.
65. Судаков С.К., Судаков К.В. Церебральные механизмы опиоидной зависимости // Наркология. — 2003. — №1. — С. 38—43.
66. Сыромятникова Е.Д. Лабораторная оценка уровня эндогенной интоксикации при остром панкреатите // Клиническая лабораторная диагностика. — 2000. — С. 10, 15—16.
67. Сыромятникова Е.Д., Федорова Н.В., Иляшенко К.К. и др. Изменение уровня нейромедиаторов и среднемолекулярных пептидов у больных с острыми отравлениями опийными наркотиками // Клиническая лабораторная диагностика. — 2000. — С. 10, 16—17.
68. Узбеков М.Г., Мисионжик Э.Ю. Неспецифический синдром эндогенной интоксикации как интегральный компонент патогенеза психических расстройств // Российский психиатрический журнал. — 2000. №4. — С. 56—65.
69. Усманова Н.Н. Соматические осложнения опийной наркомании в подростковом возрасте и роль свободнорадикальных процессов в их патогенезе: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — М., 2000. — 20 с.
70. Филиппенко П.С., Филиппенко Е.А., Драгоман Е.А. Особенности поражения легких и сердца на фоне наркомании // Вопросы наркологии. — 2008. — №5. — С. 38—47.
71. Фридман Л.С., Флеминг Н.Ф., Робертс Д.Х. и др. Наркология / Под ред. С.Е. Хайман. — М. — СПб.: Изд-во «БИНОМ — Невский Диалект», 1998. — 318 с.
72. Чепурных Е.Е. Оценка наркоситуации в среде детей, подростков и молодежи. Часть 2 // Наркология. — 2004. — №4. — С. 55—64.
73. Шабанов П.Д. Руководство по наркологии. — СПб.: Лань, 1999. — 352 с.
74. Шабанов П.Б. Наркология: Практическое руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 560 с.
75. Шерстюк Б.В., Пиголкин Ю.И. Актуальные проблемы морфологической диагностики соматических нарушений при наркоманиях // Судебно-мед. экспертиза. — 1999. — №2. — С. 29—32.

76. Энтин Г.М., Копоров С.Г. Наркомания. Распространение и реальные пути борьбы на современном этапе // Наркология. — 2003. — №8. — С. 39—48.
77. Activation of xenobiotics into free radicals by rats liver microsomes / P.F. Mannaioni, M.G. Bello, L. Magnai et al. // Hum. and Exp. Toxicol. — 1995. — Vol. 14, №6. — P. 519.
78. Durak D. Mortality due to poisoning in Bursa / D. Durak // 18th congress International Academy of Legal Medicine. — Santiago de Compostela, 2000. — P. 121.
79. Heroin overdose and myoglobinuric acute renal failure / E.K. Rise, N.M. Isbel, G.J. Becker et al. // Clin. Nephrol. — 2000. — Vol. 54, №6. — P. 449—454.
80. Modifications in heme iron of free and vesicle bound cytochrome c by tert-butyl hydroperoxide: a magnetic circular dichroism and electron paramagnetic resonance investigation / I.L. Nantes, A. Faljoni-Alario, O.R. Nascimento et al. // Free Radic Biol Med. — 2000. — Vol. 28, №5. — P. 786—796.
81. Nestler E.I., Hyman S.E., Malenka R.C. Molecular neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience. — New York — London: The McGraw-Hill Comp., Inc., 2001. — 539 p.
82. Personality characteristics of person addicted to heroin / R. Narayan, G.K. Shams, R. Jain et al. // J. Psychol. — 1997. — Vol. 131, №1. — P. 125—127.
83. Tang A.M., Smit E., Semba R.D. et al. Improved antioxidants status among HIV-infected injecting drug users on potent antiretroviral therapy // J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. — 2000. — Vol. 23. — P. 321—326.
84. Tateishi N., Wang W. Glutathione: metabolism and physiological functions // Pharmacol. Reviews. — 2001. — Vol. 50, №3. — P. 335—355.
85. Wenger-Smith M. Morbidity associated with non-fatal heroin overdose / M. Wenger-Smith, S. Darke, C. Day // Addiction. — 2002. — Vol. 97, №8. — P. 963—967.
86. Zhou J., Si P., Ruan Z. et al. Primary studies on heroin abuse and injury induced by oxidation and lipoperoxidation // Clin. Med. J. — 2001. — Vol. 114. — P. 297—302.

METABOLIC FORMING FACTORS OF ORGANIC AND POLYORGANIC PATHOLOGY IN DRUG-USER'S

KHASINA M.A.	Dr. Med. Sci., chairman of the department of biochemistry
MOLOCHNIKOV V.O.	resident of department of psychiatry, narcology, psychotherapy, sexopathology
KHASINA M.Y.	assistant of the department of biochemistry
MAKHACHKEEVA T.A.	assistant of department of general chemistry

State Educational Institution of Higher Professional Learning of
Vladivostok State Medical University of Federal Agency for Healthcare and Social Development,
690600, Vladivostok, Ostryakova St., 2. Fax: +7 (4232) 451706; E-mail: vgm@mail.ru

The trigger factor of pathological cascade reactions affecting on the basis of metabolism is chronic intake of opium drugs. Arising of endogenous toxicosis (endotoxiosis) connected with progressive work insufficiency of transport electron mechanism, forming of lack energy condition, abnormality prooxidative-antioxidative condition, increasing concentration of normal and abnormal metabolism waste products. Complex of exo- and endotoxic factors are the cause of structure and functional defects in organs, triggering multisystem failure.

Key words: abused drug, endotoxiosis, physical pathology