

Опубликовано в: Научно-практический журнал «Нелекарственная медицина», №3, 2010, с. 27-34.

Автор(ы): Внуков В.В., Милютин Н.П., Ананян А.А., Гринберг Я.З., Данилов М.О., Овсянников М.В., Панченко Л.Ф.
Кафедра биохимии и микробиологии Южного федерального университета, г. Ростов-на-Дону; Национальный научный центр наркологии МЗ РФ, г. Москва; Отдел клинических исследований ЗАО ОКБ «Ритм», г. Таганрог

Название статьи: Влияние СКЭНАР-терапии на состояние нейромедиаторных систем и показатели окислительного стресса при опийной наркомании

Ключевые слова: опийная наркомания, аддикция, дофаминергическая система, серотонинергическая система, окислительный стресс, СКЭНАР-терапия

Аннотация: Показано, что включение СКЭНАР-терапии в комплексное лечение больных опийной наркоманией приводит к активации и устойчивой стабилизации компенсаторно-адаптивных реакций, направленных на коррекцию и восстановление структурно-метаболического и нейромедиаторного гомеостаза у больных опийной наркоманией, а также способствует нормализации активности дофаминергической и серотонинергической медиаторных систем, уменьшает степень аддикции, существенно снижает проявление окислительного стресса и определяет формирование устойчивой ремиссии.

ВЛИЯНИЕ СКЭНАР-ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ И ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ОПИЙНОЙ НАРКОМАНИИ

Хроническое поступление опийных препаратов в организм является пусковым звеном последующего каскада патологических реакций, которые затрагивают ключевые стороны метаболизма, что приводит к развитию психической и физической зависимости. Нейрохимической основой феномена зависимости от опиатов и других психоактивных веществ (ПАВ) является хроническая дисфункция дофаминовой (ДА) нейротрансмиттерной системы мозга, затрагивающая систему подкрепления [1, 2]. Клинические проявления в зависимости от ПАВ выступают в качестве сверхсложного мозаичного фенотипа (фенотипа аддикции), определяемого многовариантным взаимодействием системы генов, контролирующей дофаминовую медиацию [3, 4].

Глубокие сдвиги в медиаторном обмене, вовлечение микросомального окисления в биотрансформации опиатов, периодическая гипоксия при опийной наркомании [1, 5, 6] позволяют предположить важную роль свободнорадикальных процессов (СРП) и окислительного стресса в патогенезе данного заболевания.

Окислительный стресс определяют как состояние сдвига динамического равновесия в системе прооксиданты-антиоксиданты в сторону усиления свободнорадикального окисления на фоне напряженности и дисбаланса компонентов антиоксидантной системы [7]. Показано, что при аддиктивных расстройствах наблюдаются прогрессивно усиливающиеся нарушения структурно-метаболического гомеостаза, что проявляется в усилении свободнорадикального окисления (СРО), нарушении структурного состояния биомембран, взаимосвязанные с дисфункцией гормонально-медиаторного обмена [1, 7, 8, 9]. Все эти патологические

изменения сопровождаются соматическими нарушениями и создают молекулярную основу аддикции, являясь мишенями коррекции метаболизма при терапии наркомании. Однако большинство способов лечения наркомании являются медикаментозными [10], что увеличивает фармакологическую и особенно «нейролептическую» загруженность и повышает напряженность детоксикационных систем организма. В связи с этим особый интерес представляет разработка эффективных немедикаментозных способов лечения наркомании, направленных на нормализацию ключевых звеньев метаболизма, нарушенных при данной патологии. Этим требованиям отвечает такая медицинская технология, как СКЭНАР-терапия, которая посредством стимуляции эндогенных резервов способна оказать коррегирующее и нормализующее влияние на метаболизм [11, 12]. Ранее нами в экспериментальных и клинических исследованиях показана высокая эффективность СКЭНАР-терапии как немедикаментозного способа купирования окислительного стресса [11, 13].

В соответствии с этим целью исследования состояла в установлении влияния комплексного лечения, включающего СКЭНАР-терапию, на дофамин- и серотонинергическую нейромедиацию и прооксидантно-антиоксидантный статус в крови больных опийной наркоманией.

Материалы и методы

Проведено клиничко-лабораторное обследование 120 больных с диагнозом «зависимость от опиатов» (F-11 МКБ-10), проходивших лечение в отделении № 2 ГОУЗ «Психоневрологический диспансер» г. Ростова-на-Дону в 2003-2007 гг. Все больные были мужского пола, средний возраст 24,5 года, стаж регулярного употребления наркотических средств опийной группы от 1 года до 6 лет. Были обследованы две группы больных: 1-ая группа – пациенты, получавшие комплексное лечение по общепринятой схеме; 2-ая группа – пациенты, которым проводили общепринятое лечение в сочетании со СКЭНАР-терапией. В каждой клинической группе пациенты обследовались до лечения в состоянии абстиненции, после лечения (через 10 дней после поступления в стационар) и на стадии ремиссии (через 4-6 месяцев после прекращения приема наркотиков). СКЭНАР-терапию проводили в индивидуальном дозировании режима с помощью аппарата СКЭНАР-97,4 с общей продолжительностью воздействия 30-40 мин. в течение 10-14 дней на стадии абстиненции и ремиссии. Перед началом, в процессе, а также после завершения курса лечения учитывалась динамика психологических, физиологических и биохимических реакций организма, проводилось анкетированное определение самочувствия пациентов. Контрольную группу составили 20 практически здоровых доноров соответствующего пола и возраста.

Материалом для исследования явилась венозная кровь, которую стабилизировали гепарином 50 Ед/мл. Пробы крови центрифугировали 15 мин при 3000 об/мин, отделяли плазму и получали 1 % гемолизат.

Определение дофамина и серотонина проводили с помощью обращенно-фазного варианта высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Интенсивность ПОЛ оценивали по уровню вторичного продукта малонового диальдегида (МДА), который определяли по методу [14], супероксидгенерирующую активность (СГА) – по методу [15], скорость утилизации перекиси водорода $[V_{H_2O_2}]$ – методом [16]. О состоянии антиоксидантной системы плазмы крови судили по активности церулоплазмина [17] и содержанию α -токоферола (α -Тф) [18].

Активность антиоксидантной системы эритроцитов характеризовали путем определения активности супероксиддисмутазы (СОД) [15], каталазы [16], глутатионпероксидазы [19] и уровню восстановленного глутатиона [18]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента [20].

Результаты исследования и обсуждение

Проведенное исследование показывает, что в плазме крови в обеих клинических группах больных опийной наркоманией уровень дофамина возрастает в 4,7-6,2 раза, а содержание серотонина увеличивается в 1,5-1,8 раза по сравнению с контролем (табл.1). Можно полагать, что возрастание уровней ДА и серотонина в плазме крови пациентов связано с активацией опиатами нейронов системы вознаграждения, от которых катехоламин- и серотонинергические нейроны получают усиленный сигнал к выбросу медиаторов из депо в кровь [1, 2]. При этом в крови больных наркоманией наблюдается ингибирование моноаминоксидазы А и других ферментов, участвующих в метаболизме ДА и серотонина и подавление специфических транспортеров, осуществляющих обратный захват нейромедиаторов [1, 2].

В процессе исследования было проведено сравнение эффективности традиционной терапии и комплексного лечения с применением СКЭНАР-терапии посредством оценки состояния системы нейромедиации. После лечения в плазме крови пациентов 1-ой группы, получавших традиционное лечение, уровень ДА существенно снижается, но остается на 71 % и 111 % выше нормы, а на стадии ремиссии содержание ДА приближается к норме (табл.1). Содержание серотонина в плазме крови пациентов 1-ой группы после снятия абстиненции нормализуется, а на стадии ремиссии превышает норму на 61 %. Во 2-ой группе пациентов, получавших комбинированное лечение в сочетании со СКЭНАР-терапией наблюдается нормализация уровня ДА и серотонина как после снятия абстиненции, так и на стадии ремиссии (табл. 1).

Таким образом, включение СКЭНАР-терапии в комплексное лечение больных опийной наркоманией, в целом, способствует нормализации активности дофаминергической и серотонинергической медиаторных систем, что уменьшает степень аддикции и определяет формирование устойчивой ремиссии. Можно полагать, что СКЭНАР-терапия, благодаря уникальным физическим характеристикам (неповреждающие биорегулируемые высокоамплитудные электрические импульсы, пульсирующее поле, вызывающее высокочастотные вибрации тканей), снимает гиперактивацию нейромедиаторных систем различными путями, среди которых активирующее влияние на ферменты биотрансформации дофамина и серотонина, а также оптимизация структуры и функции рецепторного аппарата и транспортеров нейромедиаторов.

Не исключено, что нормализующее влияние СКЭНАР-терапии реализуется посредством антиоксидантного действия, которое было ранее нами показано при различных патологиях [11, 13]. Известно, что ингибирование СРО может способствовать восстановлению функции ферментов, рецепторов, мембранных переносчиков [7].

В соответствии с этим нами исследовано влияние СКЭНАР-терапии на показатели окислительного стресса при опийной наркомании. В клинических группах пациентов при абстиненции наблюдается увеличение на 125-129 % супероксидгенерирующей активности (СГА) плазмы крови, тогда как скорость утилизации гидропероксида ($v_{H_2O_2}$) в плазме уменьшается на 41-52% относительно контроля (табл. 2). Это может привести к значительному повышению уровня гидропероксида и дополнительной продукции активных форм кислорода (АФК). Среди различных причин интенсификации СРП при опийной наркомании следует отметить периодическую дыхательную и тканевую гипоксию [5, 6], а также гиперкатехоламинемия, которая показана в данной работе. Резкий подъем уровня дофамина в крови при наркомании на стадии абстиненции [21] приводит к его аутоокислению, в ходе которого образуется супероксидный анион-радикал [22].

Избыточное образование АФК при абстиненции инициирует процесс ПОЛ в крови пациентов обеих клинических групп (табл. 2, 3), что подтверждается возрастанием уровня МДА в плазме и эритроцитах на 80-92% относительно нормы. Интенсификация ПОЛ при наркомании может приводить к окислительному повреждению биомолекул и клеточных структур.

Важнейшая роль в регуляции СРП принадлежит антиоксидантным ферментам СОД, каталазе, ГПО, которые функционируют сопряженно и ингибируют ПОЛ на стадии активации кислорода, зарождения и разветвления цепного процесса. В эритроцитах обеих групп пациентов с синдромом отмены наблюдается ингибирование СОД и каталазы на 25-36 %, ГПО – на 28-30 %, снижение уровня GSH – на 17-22 % (табл. 3).

К важнейшим компонентам антиоксидантной системы плазмы крови относится медьсодержащий полифункциональный белок церулоплазмин (ЦП) и низкомолекулярный антиоксидант α -токоферол (α -Тф).

При абстиненции оксидазная активность ЦП в плазме крови пациентов двух групп повышается на 63-115 % по сравнению с нормой (табл. 2), что можно рассматривать как компенсаторную реакцию вследствие ферроксидазной и СОД-подобной активности ЦП. В плазме крови пациентов обеих групп до лечения отмечено снижение на 41-43 % содержания α -Тф, который является эффективным тушителем синглетного кислорода и восстанавливает липопероксильные радикалы [7].

Таким образом, при опийной наркомании в состоянии абстиненции наблюдается нарушение свободнорадикального гомеостаза и сдвиг прооксидантно-антиоксидантного баланса в крови в сторону усиления СРО, что приводит к развитию окислительного стресса, обладающего множественным повреждающим действием.

Сравнительное обследование двух групп больных наркоманией, получавших различное лечение – традиционное и традиционное в сочетании со СКЭНАР-терапией показывает более выраженный лечебный эффект биорегулируемой электроимпульсной терапии. При проведении традиционного лечения 1-ой группе больных динамика большинства исследованных биохимических показателей свидетельствует о сохранении состояния окислительного стресса. Так, после курса лечения и на стадии ремиссии уровень СГА и содержание МДА в плазме и эритроцитах существенно превышает норму, а $v_{H_2O_2}$ в плазме остается ниже контроля (табл. 2, 3). Нескомпенсированная активация СРП в крови пациентов 1-ой группы больных после лечения, по-видимому, связана с частичным ингибированием и снижением емкости антиоксидантной системы крови. После курса лечения, как и в состоянии абстиненции, в эритроцитах 1-ой группы больных сохраняются сниженными активности СОД и каталазы, которые затем нормализуются на стадии ремиссии (табл. 3). Активность ГПО и уровень GSH, пониженные до лечения, остаются ниже нормы после курса терапии и на стадии ремиссии. Вместе с тем после снятия абстиненции понижается оксидазная активность ЦП, а содержание α -Тф в плазме крови остается ниже нормы как после лечения, так и на стадии ремиссии (табл. 2).

Во 2-ой группе пациентов, которые получали традиционное лечение в сочетании со СКЭНАР-терапией интенсивность СРП в крови, в целом, снижается. Однако на фоне позитивной динамики показателей редокс-статуса во 2-ой группе пациентов не наблюдается полной нормализации уровней СГА в плазме крови и МДА в эритроцитах. Включение СКЭНАР-терапии в комплексное лечение пациентов 2-ой группы приводит к стимуляции антиоксидантной системы крови. После снятия абстиненции и в период ремиссии СКЭНАР-терапия способствует повышению активности СОД, каталазы, ГПО и уровня GSH (табл. 3). Одновременно в эти же сроки лечения в плазме крови нормализуется скорость утилизации перекиси водорода ($v_{H_2O_2}$) и оксидазная активность ЦП, приближается к норме содержание α -Тф.

Таким образом, включение СКЭНАР-терапии в комплексное лечение больных опийной наркоманией существенно снижает проявление окислительного стресса как при снятии абстиненции, так и в период ремиссии путем стимуляции важнейших компонентов антиоксидантной системы крови.

Можно заключить, что СКЭНАР-терапия является высокоэффективным, безопасным немедикаментозным способом активации и устойчивой стабилизации компенсаторно-

адаптивных реакций, направленных на коррекцию и восстановление структурно-метаболического и нейро-медиаторного гомеостаза у больных опийной наркоманией.

Литература

1. Анохина И.П., Веретинская А.Г., Васильева Г.Н. и др. О единстве биологических механизмов индивидуальной предрасположенности к злоупотреблению различными психоактивными веществами // Физиология человека, 2000, Т. 26, № 6, с. 76-83.
2. Nestler E. Molecular mechanisms of drug addiction // J. Neuroscience, 1992, Vol. 12, № 7, p. 2439-2450.
3. Анохина И.П., Иванец Н.Н., Шамакина И.Ю. и др. Современные проблемы генетики зависимости от психоактивных веществ // Наркология, 2004, № 6, с. 76-83.
4. Кибитов А.О., Воскобоева Е.Д., Бродянский и др. Полиморфизм гена транспортера дофамина (DAT1) у больных алкоголизмом и героиновой наркоманией с отягощенной наследственностью // Вопр. наркологии, 2009, № 3, с. 78-89.
5. 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.
6. Шабанов П.Д. Руководство по наркологии. – СПб: Изд-во «Лань», 1999. – 352 с.
7. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс: Проксиданты и антиоксиданты. – М.: Фирма «Слово», 2006. – 556 с.
8. Усманова Н.Н. Соматические осложнения опийной наркомании в подростковом возрасте и роль свободнорадикальных процессов в их патогенезе. Автореф. дисс... к.м.н. – М., 2000, 20 с.
9. Овсянников М.В., Масловский С.Л., Милютин Н.П. Структурное состояние мембран эритроцитов в патогенезе опийной наркомании // Биол. мембраны, 2005, Т. 22, № 2, с. 100-104.
10. Рохлина М.Л., Козлов А.А., Мохначев С.О. и др. Принципы фармакотерапии опийной наркомании // Наркология, 2002, № 11, С. 28-30.
11. Тараканов А.В., Гринберг Я.З., Милютин Н.П. Универсальные механизмы действия СКЭНАР при окислительном стрессе // Рефлексотерапия, 2003, № 4(7), С. 41-45.
12. Гринберг Я.З. СКЭНАР-терапия и СКЭНАР-экспертиза. Некоторые аспекты // Рефлексология. Научно-практ.ж., 2005, № 3 (7), С. 5-10.
13. Овсянников М.В., Чирко В.В., Морозов С.Г., Милютин Н.П. Аддиктивные расстройства у больных шизофренией. М.: Изд-во Книжкин Дом, 2008. – 256 с.
14. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977, с. 66-68.
15. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide dismutase // Biochem., 1975, V. 57, N 5, p. 657-660.
16. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988, № 1, с. 16-19.
17. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. – Минск: Беларусь, 1982, с. 289-292.
18. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Методические рекомендации. – СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000, с. 93-94.
19. Моин В.М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах // Лаб. дело, 1986, № 12, с. 724-727.
20. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа, 1980. – 293 с.
21. Анохина И.П., Иванец Н.Н., Борисова Е.Д., Дробышева В.Я. Итоги научно-исследовательских работ за 2008 г. по комплексной проблеме наркология, координируемой научным советом РАМН // Вопр. наркологии, 2008, № 4, с. 3-13.

22. Болдырев А.А. Двойственная роль свободнорадикальных форм кислорода в ишемическом мозге (обзор)//Нейрохимия,1995, Т.12, № 3, с.3-13.

Таблица 1

Влияние различных способов комплексного лечения на содержание дофамина и серотонина в плазме крови больных опийной наркоманией, $M \pm m$, $n = 15-35$

Показатели, ед. измерения	Доноры	Традиционное лечение			Традиционное лечение + СКЭНАР-терапия		
		1-я группа			2-я группа		
		Абстиненция	После лечения	Ремиссия	Абстиненция	После лечения	Ремиссия
Дофамин (ДА) нг/л	205,0 ± 30,0	1271,0 ± 12,0*	351,0 ± 54,0*	220,0 ± 20,0**	967,0 ± 161,0*	207,0 ± 15,0**	223,0 ± 6,7**
Серотонин (С) нг/л	11693 ± 214	21263 ± 174*	14503 ± 111**	18832 ± 1864**	17568 ± 1536*	9636 ± 749**	11451 ± 669**

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с донорами

** - достоверность различий относительно уровня до лечения

Таблица 2

Состояние компонентов прооксидантной и антиоксидантной системы плазмы крови больных опийной наркоманией при различных способах лечения, $M \pm m$, $n = 20-30$

Показатель и, ед. измерения	Доноры	Традиционное лечение			Традиционное лечение + СКЭНАР-терапия		
		1-я группа			2-я группа		
		Абстиненция	После лечения	Ремиссия	Абстиненция	После лечения	Ремиссия
СГА Ед/мл	-11,56 ± 3,27	2,63 ± 0,28*	1,92 ± 0,46**	0,93 ± 0,18**	2,91 ± 0,37*	1,53 ± 0,42**	0,75 ± 0,20**
$U_{H_2O_2}$ нмоль H_2O_2 /мл/мин	9,73 ± 0,55	5,74 ± 0,92*	5,84 ± 1,46*	7,55 ± 0,67*	4,66 ± 0,54*	10,44 ± 1,87**	8,02 ± 1,47**
ЦП мкМ/л	1,23 ± 0,05	2,01 ± 0,24*	0,70 ± 0,07**	0,84 ± 0,22**	2,65 ± 0,04*	1,27 ± 0,24**	1,14 ± 0,15**
α -Тф мкМ/л	35,11 ± 4,08	20,79 ± 4,33*	27,39 ± 0,54*	25,41 ± 1,28*	19,86 ± 3,25*	30,68 ± 3,13**	29,87 ± 4**
МДА нмоль/мл	20,87 ± 1,58	39,98 ± 8,76*	43,49 ± 11,16*	29,44 ± 2,11**	37,63 ± 2,87*	28,61 ± 8,18**	18,93 ± 1,05**

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с донорами

** - достоверность различий относительно уровня до лечения

**Интенсивность ПОЛ и активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах
больных опийной наркоманией при различных способах лечения, $M \pm m$, $n = 20-30$**

Показатель и, ед. измерения	Доноры	Традиционное лечение			Традиционное лечение + СКЭНАР-терапия		
		1-я группа			2-я группа		
		Абстиненция	После лечения	Ремиссия	Абстиненция	После лечения	Ремиссия
МДА нмоль/г Нб	3,93 ± 0,31	8,8 ± 0,32*	10,03 ± 1,0*	8,34 ± 0,35*	8,33 ± 0,34*	5,57 ± 0,24**	5,83 ± 0,35**
СОД ед/мл	3,55 ± 0,29	2,66 ± 0,13*	3,15 ± 0,36*	3,64 ± 0,23	2,57 ± 0,15*	3,37 ± 0,12**	4,43 ± 0,30**
каталаза нмоль H ₂ O ₂ /мг Нб/мин	27,61 ± 2,78	19,88 ± 2,12	19,16 ± 0,63*	25,19 ± 2,87**	17,74 ± 2,06*	24,10 ± 2,13**	23,68 ± 1,29**
глутатион-пероксидаза (ГПО) мкМ/мин/г Нб	256,9 ± 12,8	180,9 ± 17,8*	176,2 ± 9,6*	197,0 ± 6,0*	183,9 ± 7,8*	264,8 ± 13,9**	218,2 ± 8,6**
глутатион (GSH) мкМ/мг Нб	24,7 ± 0,7	19,3 ± 1,3*	17,9 ± 0,8*	20,14 ± 1,4*	20,6 ± 0,9*	22,4 ± 1,0	23,1 ± 3,4

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с донорами

** - достоверность различий относительно уровня до лечения