

ВОСТРИКОВ
Виктор Васильевич

**АКТИВНОСТЬ MAO-B, УРОВНИ ГАМК И АУТОАНТИТЕЛ К
ГЛУТАМАТНЫМ И ОПИАТНЫМ РЕЦЕПТОРАМ В КРОВИ
ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
АЛКОГОЛИЗМОМ И НАРКОМАНИЕЙ**

14.00.25 - фармакология, клиническая фармакология
14.00.45—наркология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2004

Работа выполнена в Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова

Научные руководители:

член-корреспондент РАМН,
доктор медицинских наук профессор Александр Яковлевич
Гриненко

доктор медицинских наук профессор Петр Дмитриевич Шабанов

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук Олег Дмитриевич Барнаулов

доктор медицинских наук профессор Олег Федорович Ерышев

Ведущее учреждение: Санкт-Петербургская государственная
медицинская академия им. И.И. Мечникова МЗ РФ

Защита состоится "_____" ноября 2004 года в 13.00 часов на заседании
диссертационного совета при Военно-медицинской академии имени
С.М. Кирова (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Лебедева, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке
Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

Автореферат разослан "_____" сентября 2004 года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук профессор Борис Николаевич Богомолов

2005-4

14804

878680

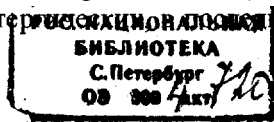
1

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Злоупотребление алкоголем и наркотиками становится все более острой проблемой не только медицинского, но и социально-экономического характера (Иванец Н.Н. и др., 2002). На современном уровне знаний факт генетической предрасположенности к алкоголю считается доказанным (Анохина И.П., 1997, 2000, 2001; Rothhammer F. et al., 2000; Hallman J. et al., 2001). Исследования, проведенные в России и других странах, показали, что у детей отца-алкоголика риск формирования алкоголизма повышен в 7-10 раз. В последнее время появились данные, что у почти половины больных опийной наркоманией отмечается наследственная отягощенность алкоголизмом (Иванец Н.Н., Винникова М.А., 2001; Анохина И.П., 2003).

Формирование алкогольной и наркотической зависимости, абстинентного синдрома и толерантности обусловлено нарушением функционирования различных биохимических и физиологических процессов, многие из которых можно рассматривать как первичные патогенетические факторы развития заболевания (Koob G.F., 1998; Анохина И.П. и др., 2001; Иванец Н.Н., 2001; Le A.D. et al, 2001; Шабанов П.Д., 2002). К таким факторам можно отнести усиленное образование в печени ацетальдегида из этанола при его избыточном поступлении в организм (Шабанов П.Д., Калишевич С.Ю., 1998), повреждающее воздействие токсических веществ (алкоголь, наркотики, летучие токсические вещества, высокие дозы лекарственных препаратов) на мембраны клеток мозга и образование в ткани мозга алкалоидов с морфиноподобным действием (Буров Ю.В., Ведерникова Н.Н., 1985; Lieber, 1994), торможение синтеза РНК и белков мозга (Rezvani A. et al., 1999), изменение функциональной активности нейромедиаторных систем мозга (Le A.D. et al., 2001; Анохина И.П., 2002; Ван Ри Ж.М., 2002; Шабанов П.Д., 2003) ит.д.

Нейробиологические исследования в последние годы затрагивают молекулярные, клеточные и поведенческие аспекты действия алкоголя и опиатов на головной мозг. Доказано, что даже небольшие дозы алкоголя и опиатов изменяют специфическую активность регуляторных белков мембран, участвующих в передаче нервного импульса в ряде нейромедиаторных систем, таких как дофамин-, ГАМК-, глицин-, глутаматергические системы и др.



в их эффект вовлекаются N-Mercui-D- аспартатный (NMDA) подтип глутаматных рецепторов (Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э., 2000; Анохина И.П. и др., 2001; Le A.D. et al., 2001; Драволова О.А. и др., 2002). Нейромедиаторные системы также активно задействованы в формировании и поддержании патологической зависимости и развитии толерантности.

Анализ результатов нейрoхимических исследований позволяет сделать вывод о принципиальном единстве центральных механизмов зависимости от этанола и опиатов (Шабанов П.Д., Штакельберг О.Ю., 2000; Иванец Н.Н. 2001; Анохина И.П. и др., 2002). Значительная роль в патогенезе как алкоголизма, так и опийной наркомании отводится различным нарушениям именно нейрoхимических процессов (Koob G.F., 1998; Morrow A.L. et al., 2001; Анохина И.П., 2002, 2003; Беспалов А.Ю., 2003). Учитывая, что изменения нейромедиации являются основным звеном формирования алкогольной и опийной зависимости, можно предположить, что именно среди этих систем и на этом уровне следует вести поиск нарушений, которые можно квалифицировать как своеобразные биохимические маркеры алкогольной и наркотической зависимости. Поиск таких маркеров традиционно ведется среди четырех основных нейромедиаторных систем: дофамин-, опиоид- (Анохина И.П., 2000, 2002; Шабанов П.Д. и др., 2002), ГАМК- (Koob G.F. et al., 1992,1998) и глутаматергической (Белозерцева И.В., Беспалов А.Ю., 1998; He X.P. et al., 1998; Беспалов А.Ю., 2003). Несмотря на интенсивные исследования в области поиска нейрoхимических и молекулярных коррелят действия наркотических средств, до сих пор нет достаточно простых, объективных и легко воспроизводимых тестов для оценки состояния пациента в той или иной стадии заболевания алкогольной или наркотической зависимостью.

Цель исследования: выяснение роли основных нейромедиаторных систем (дофамин-, ГАМК-, глутамат- и опиоидергической) в патогенезе алкогольной и опийной зависимости в остром периоде и в состоянии ремиссии у человека.

Задачи исследования:

1. Изучение уровня гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) у больных алкоголизмом и опийной наркоманией.
2. Изучение активности моноаминоксидазы типа В (МАО-В) тромбоцитов у больных алкоголизмом и опийной наркоманией.

3. Изучение уровня аутоантител к глутаматным рецепторам у больных алкоголизмом и опиоидной наркоманией.
4. Изучение уровня аутоантител к опиоидным рецепторам у больных алкоголизмом и опиоидной наркоманией.
5. Динамическое исследование активности MAO-B тромбоцитов, уровней ГАМК и аутоантител к опиоидным и глутаматным рецепторам в крови больных алкоголизмом и опиоидной наркоманией в период абстинентного синдрома и становления ремиссии.

Научная новизна работы заключается в комплексном сравнительном исследовании состояния нейромедиаторных систем (дофамин-, ГАМК-, глутамат- и опиоидергической) у больных алкоголизмом и опиоидной наркоманией в период абстиненции и становления ремиссии. Данный подход позволил выявить наиболее характерные изменения в работе нейромедиаторных систем при алкоголизме и опиоидной наркомании. В частности, у больных алкоголизмом выявляется снижение содержания ГАМК, умеренные колебания активности MAO-B и уровней аутоантител к NMDA-рецепторам и их субъединице NR2A в сыворотке крови. Степень этих биохимических изменений зависит от состояния пациента и времени воздержания от употребления алкоголя. Так, при алкогольном абстинентном синдроме вышеуказанные изменения более выражены, чем в процессе формирования ремиссии. Подобные изменения сохраняются, по крайней мере, в течение первого года ремиссии.

У больных опиоидной наркоманией в период опиоидного абстинентного синдрома и период становления ремиссии регистрируется устойчиво сниженный уровень ГАМК и повышение уровня аутоантител к NMDA- и мю-опиоидным (MDOR) рецепторам. При этом активность MAO-B и титр аутоантител к NR2A-субъединице глутаматного рецептора меняются незначительно. При длительном воздержании от употребления опиатов титр аутоантител к MDOR-рецепторам сохраняется повышенным вплоть до 4 лет ремиссии. Таким образом, в исследовании впервые продемонстрирована тесная связь между состоянием нейромедиации и уровнем аутоантител крови наркологических больных в процессе становления ремиссии.

Научно-практическая значимость.

Полученные данные о взаимосвязи содержания ГАМК, активности MAO-B и уровней аутоантител к NMDA-рецепторам и их субъединице NR2A в сыворотке крови, меняющихся в зависимости от состояния пациента и времени воздержания от употребления алкоголя, позволили разработать принципы лабораторной биохимической диагностики данных состояний на основании исследования указанных показателей. Доказано, что данные биохимические показатели весьма стабильны и сохраняют направленность своих изменений в течение более года.

У больных опийной наркоманией в период абстинентного синдрома и период становления ремиссии наиболее значимыми диагностическими признаками являются устойчиво сниженный уровень ГАМК и повышение уровня аутоантител к NMDA- и мю-опиоидным (MDOR) рецепторам (активность MAO-B и титр аутоантител к NR2A-субъединице глутаматного рецептора при этом меняются незначительно). Среди представленных показателей наибольшее значение имеет титр аутоантител к MDOR-рецепторам, который сохраняется повышенным вплоть до 4 лет ремиссии. Таким образом, предложен новый принцип диагностики опийной наркомании, основанный на определении аутоантител к опиатным рецепторам мозга в сыворотке крови пациентов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У больных алкоголизмом выявляются достаточно устойчивые и повторяющиеся биохимические признаки заболевания в форме изменения содержания ГАМК, активности MAO-B и уровней аутоантител к NMDA-рецепторам и их субъединице NR2A в сыворотке крови. Степень биохимических изменений у больных алкоголизмом зависит от состояния пациента и времени воздержания от употребления алкоголя. При алкогольном абстинентном синдроме изменения более выражены, чем в процессе формирования ремиссии. При этом перенесенный острый психоз или судорожные припадки более значимо сказываются на изменении исследованных показателей.

2. В процессе становления ремиссии в течение 1 года изменения в системе ГАМК, MAO-B, аутоантител к глутаматным рецепторам сохраняются, что создает предпосылки для лабораторного

использования этих показателей как биохимических маркеров состояния пациента.

3. У больных опийной наркоманией в период опийного абстинентного синдрома и период становления ремиссии (до 45 дней от момента прекращения наркотизации) наиболее значимыми диагностическими признаками являются устойчиво сниженный уровень ГАМК и повышение уровня аутоантител к NMDA- и мю-опиоидным (MDOR) рецепторам, которые регистрируются у всех наркозависимых пациентов. Активность MAO-B и титр аутоантител к NR2A-субъединице глутаматного рецептора при этом меняются незначительно.

4. В период длительного воздержания от употребления опиатов значимым биохимическим маркером является титр аутоантител к MDOR-рецепторам, который сохраняется повышенным вплоть до 4 лет ремиссии.

Реализация результатов работы. Материалы исследования используются в лекционном курсе кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. СМ. Кирова МО РФ и в лекционном курсе кафедры наркологии Санкт-Петербургской медицинской академии последиplomного образования МЗ РФ, внедрены в практику работы Ленинградского областного наркологического диспансера.

Апробация и публикация материалов исследования. Материалы, вошедшие в диссертацию, доложены на 4-й международной конференции "СПИД, рак и родственные проблемы" (Санкт-Петербург, 1996), 9-й (Санкт-Петербург, 2000) и 10-й научно-практических конференциях неврологов "Нейроиммунология", Региональном конгрессе международного общества психонейроэндокринологии (ISPNE) (Санкт-Петербург, 2001).

По теме диссертации опубликованы 5 статей в зарубежных и российских журналах центрального издания и 15 статей и тезисов в сборниках научно-практических работ.

Апробация диссертации прошла на совместном заседании кафедры фармакологии Военно-медицинской академии имени СМ. Кирова и кафедры наркологии Санкт-Петербургской медицинской академии последиplomного образования МЗ РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований (включающей 3 подраздела), обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа изложена на 153 страницах машинописного текста, содержит 19 таблиц. Библиографический указатель включает 179 отечественных и 296 иностранных ссылок.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая структура исследования. Было обследовано 264 больных с наркологической патологией: 117 больных алкоголизмом и 147 злоупотребляющих опиатами, госпитализированных в клинику Ленинградского областного наркологического диспансера в 1995-2003 гг. В исследование были включены пациенты мужского пола в возрасте от 18 до 44 лет.

Исследования проводили в острый период (состояние абстиненции) и в период ремиссии. В группы больных алкоголизмом и наркоманией были включены пациенты с алкогольным (ААС) и опиийным (ОАС) абстинентным синдромом средней степени тяжести. Состояние ремиссии констатировали на основании отсутствия в крови и моче алкоголя или опиатов, катamnестических данных и бесед с родственниками. Также в группу исследуемых включали пациентов, направленных на обследование в связи с призывом в ряды Вооруженных сил РФ (направление военкомата), на период обследования не получавшие лечения.

Методы клинического обследования больных алкоголизмом и опиийной наркоманией. Для постановки клинического диагноза у больных анализировали анамнестические сведения (анамнез жизни, перенесенные и сопутствующие заболевания, наркологический анамнез) и результаты объективного осмотра (неврологический и соматический статусы, осмотр терапевта и невропатолога). Всем больным проводили стандартное клинко-лабораторное обследование: клинический и биохимический (активность аланин- и аспартатаминотрансфераз, содержание мочевины, С-реактивного белка) анализы крови, общий анализ мочи и кала. Данные перенесенного гепатита подтверждались выявлением носительства австралийского антигена (HBsAg). Для исключения

острой патологии сердечно-сосудистой системы регистрировали ЭКГ. Больным алкоголизмом проводили психологическое обследование по тесту мотиваций потребления алкоголя (МПА). Для стандартизации оценки анамнестических данных, состояния больного и результатов обследования применяли "Карту осмотра наркологического больного", разработанную в Ленинградском областном наркологическом диспансере. Здесь же указывали на день исследования показатели гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), активность моноаминоксидазы типа В (МАО-В), уровень титра аутоантител к глутаматным (GLU) и мю-опиоидным (MDOR) рецепторам. Исследование соматического состояния, биохимических показателей и уровня титра аутоантител проводили на 1-й, 5-й, 10-й, 20-й и 30-й дни после поступления и у пациентов в состоянии ремиссии. Указанные параметры регистрировали непосредственно перед забором анализа крови из локтевой вены утром, натощак.

Из исследования исключали пациентов с психотическими заболеваниями, не связанными с наркологической патологией, и пациентов с острым соматическим состоянием (острый инфаркт миокарда, инсульт, острое состояние после черепно-мозговой травмы, грипп, острая респираторно-вирусная инфекция и т.п.).

Характеристика группы здоровых испытуемых.

Контрольную группу составили 58 здоровых испытуемых, мужчин в возрасте 30-35 лет, не употребляющих транквилизаторов, наркотических и седативных средств, не злоупотребляющих алкоголем и опиатами и не имеющих в анамнезе черепно-мозговых травм (ЧМТ).

Характеристика групп больных алкоголизмом. В процессе обследования на основании наркологического анамнеза и психологического тестового обследования (тест мотивации потребления алкоголя - МПА), устанавливали диагноз и стадию заболевания. В группы исследования методом случайной выборки отбирали больных II стадией алкоголизма, которые были разделены на несколько подгрупп:

1-я группа: общая (сводная) группа больных алкоголизмом;

2-я группа: больные алкоголизмом в ремиссии: а) имеющие в анамнезе психозы; б) имеющие

в анамнезе судорожные припадки;

3-я группа: больные алкоголизмом в остром состоянии (ААС);

4-я группа: больные алкоголизмом в остром состоянии с психотическими проявлениями.

Группы больных статистически достоверно не различались между собой по возрасту, длительности заболевания и алкогольных эксцессов (запоев), длительности светлых промежутков, давностью формирования абстинентного синдрома и толерантности.

С первого дня поступления все больные в состоянии ААС получали стандартную детоксикационную терапию.

Характеристика групп больных опийной наркоманией. В процессе обследования больные методом случайной выборки были разделены на несколько групп в зависимости от степени выраженности заболевания, способа употребления наркотического препарата и вида потребляемого наркотика:

- 1-я группа: злоупотребление опиатами без явлений физической зависимости;
- 2-я группа: опийная наркомания (героин + ацетилованная маковая соломка внутривенно);
- 3-я группа: опийная наркомания (героин внутривенно);
- 4-я группа: опийная наркомания (ацетилованная маковая соломка внутривенно);
- 5-я группа: полинаркомания с преимущественным употреблением героина (внутривенно);
- 6-я группа: опийная наркомания (ингаляционное употребление героина);

Указанное разделение на группы предполагало дополнительную биохимическую характеристику пациентов по уровню аутоантител к глутаматным и опиоидным рецепторам.

С первого дня поступления все больные в состоянии ААС получали стандартную детоксикационную терапию.

Сроки забора материала на исследование. Для исследования показателей уровня аутоантител к опиоидным и глутаматным рецепторам у пациентов забирали около 1 мл крови из вены, центрифугировали при комнатной температуре и получали сыворотку, которую хранили при температуре -20°C - -70°C до времени анализа. Тестирование на аутоантитела к опиоидным и глутаматным рецепторам было выполнено также в двух контрольных группах.

Биохимические методы исследования обмена нейромедиаторов и уровня аутоантител к NMDA- и опиоидным рецепторам

Методика определения содержания ГАМК в крови.

Определение концентрации ГАМК проводили на спектрофлуориметре "Люминал" при использовании волн 380 и 450 нм на основании оценки концентрации образования флуоресцентного продукта между ГАМК и нингидрином при щелочном рН в присутствии глутаминовой кислоты (Sutton J., Simmonds H., 1974).

Методика определения активности моноаминоксидазы тромбоцитов. Для определения моноаминоксидазной активности тромбоцитов (МАО-В) сначала выделяли взвесь тромбоцитов (Балуда В.П. и др., 1980). Определение активности МАО-В тромбоцитов проводили по методу О. Н. Волошиной и Т. А. Москвитиной (1985).

Методика исследования влияния этанола на активность моноаминоксидазы тромбоцитов больных алкоголизмом *in vitro*. Тромбоциты выделяли традиционным методом (Балуда В.П. и др., 1980). Раствор 400 мМ этанола готовили на основе фосфатного буфера с рН=7,4. Активность фермента определяли спектрофотометрическим методом с использованием в качестве специфического субстрата 0,045 М раствора солянокислого бензиламина (Москвитина Т.А., Волошина О.Н., 1985) и выражали в нмолях на 1 мг белка в час. Содержание белка в тромбоцитах определяли по методу О.Н. Лоури (1951).

Определение уровня аутоантител к NMDA-рецепторам методом твердофазного иммуноферментного анализа. Уровень аутоантител к глутаматным рецепторам определяли с помощью набора "ЭПИТЕСТ" (Россия) согласно инструкции. Набор реагентов теста предназначен для полуколичественного иммуноферментного определения содержания аутоантител к синтетическому фрагменту глутаматсвязывающего белка (ГМБ) головного мозга человека в сыворотке крови. Сорбция синтетического фрагмента ГМБ на поверхности полистиролового планшета позволяет избирательно извлекать аутоантитела из сыворотки крови. Образовавшийся

комплекс антиген-антитело выявляется с помощью вторых антител против иммуноглобулинов человека, конъюгированных с пероксидазой. Уровень аутоантител к ГМБ оценивается по изменению окраски субстратной смеси, регистрируемой с помощью спектрофотометра вертикального сканирования при длине волны 492 нм.

Определение уровня аутоантител к опиоидным рецепторам методом твердофазного иммуноферментного анализа. Принцип работы набора "НАРКОТЕСТ" (Россия) состоит в выявлении аутоантител к синтетическому фрагменту мю-опиоидных рецепторов (MDOR) головного мозга человека. Сорбция синтетического фрагмента MDOR на поверхности полистиролового планшета позволяет избирательно извлекать аутоантитела из сыворотки крови или ликвора сходно с тем, как описано выше для "ЭПИТЕСТА". Уровень аутоантител к MDOR оценивается по изменению окраски субстратной смеси, регистрируемой с помощью спектрофотометра вертикального сканирования при длине волны 490 нм.

Методы статистического анализа. Результаты клинических исследований обрабатывались методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента. Анализ результатов проводили на PC Intel Pentium II 600 МГц. Для статистической обработки результатов использовался стандартный пакет программ STATISTICA for Windows (Тюрин Ю.Н., Макаров А.А., 1998).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Характеристика больных алкоголизмом и опийной наркоманией

В исследование было включено 264 больных, из них 117 пациентов с алкогольной зависимостью и 147 злоупотребляющих опиатами, мужчины в возрасте от 18 до 44 лет. Анамнестические данные больных всех групп представлены в табл. 1.

Анамнестические данные пациентов

Диагноз	Здоровые	Злоупотребляющие опиатами	Больные опийной наркоманией	Больные алкоголизмом II стадии
Число больных	28	36	111	117
Возраст (лет)	32,4±2,7	18,9±0,1	21,3±0,4	44,5±1,0
Отягощенная наследственность по алкоголизму	нет	13,9%	29,7%	42,3%
ЧМТ в анамнезе	нет	38,9%	42,3%	62,8%
Гепатит в анамнезе	нет	25%	32,4%	15,4%

Исследования проводили в острый период (состояние абстиненции и психотические состояния) и в период ремиссии сроком до 13 мес.

Контрольную группу составили здоровые испытуемые мужчины в возрасте 30-35 лет (32,4±2,7), не употребляющие транквилизаторов, наркотических и седативных средств, не злоупотребляющие алкоголем и опиатами и не имеющие в анамнезе черепно-мозговых травм (ЧМТ).

Как уже отмечалось в разделе методов исследования, группа больных алкоголизмом была подразделена на несколько подгрупп (4) на основании анамнестических данных. При этом выделенные группы больных статистически достоверно не различались между собой по возрасту, длительности заболевания и алкогольных эксцессов (запоев), длительности светлых промежутков, давности формирования абстинентного синдрома и толерантности. Следует отметить, что группа больных, ранее перенесших судорожные припадки, в большей степени имела в анамнезе черепно-мозговые травмы (88,9%), при этом большая частота перенесенного гепатита характерна для группы больных с психозом в анамнезе (63,2%). У пациентов, которые наблюдались в период острого психоза, длительность запойных состояний была вдвое дольше, чем в других группах пациентов. По длительности заболевания и толерантности к алкоголю группы больных статистически достоверно не различались между собой.

Группа пациентов с опийной наркоманией также была подразделена на 6 подгрупп в зависимости от степени выраженности заболевания, способа употребления наркотического препарата и вида потребляемого наркотика. Указанное разделение на подгруппы предполагало дополнительную биохимическую характеристику пациентов по уровню аутоантител к глутаматным и опиатным рецепторам.

Пациенты из разных подгрупп существенно не отличались по возрасту. Отягощенная наследственность по алкоголизму (100%) и частота перенесенных ранее ЧМТ (50%) в большей степени характерны для подгруппы больных с полинаркоманией (и преимущественным употреблением героина внутривенно). Большую частоту перенесенного гепатита наблюдали в подгруппе больных наркоманией, употребляющих ацетилованную маковую соломку и героин внутривенно (34,6%).

При анализе динамики развития заболевания отмечали более длительный период ($48,5 \pm 9,1$ мес) употребления опиатов в подгруппе с внутривенным введением ацетилованной маковой соломки, когда как в других подгруппах этот период составлял от 1,5 (злоупотребление опиатами без физической зависимости) до 19 мес (внутривенное употребление героина). При этом в подгруппе с внутривенным введением ацетилованной маковой соломки период формирования абстинентного синдрома был более длительным ($38,7 \pm 9,6$ мес). Следует отметить более частое употребление опиатов в течение суток в подгруппах, чередующих употребление ацетилованной маковой соломки и героина внутривенно или употребляющих только героин внутривенно (от 1 до 9 раз в день), а наибольшая толерантность отмечалась в подгруппе с полинаркоманией, то есть с преимущественным употреблением героина внутривенно ($0,43 \pm 0,58$ г).

При анализе сочетанного употребления наркотических веществ отмечено, что наиболее частое употребление каннабиоидов наблюдали в подгруппах с внутривенным употреблением только ацетилованной маковой соломки (90%) и с полинаркоманией (100%).

Таким образом, было сформировано несколько подгрупп больных алкоголизмом и опийной наркоманией, отличавшихся по клинической картине и анамнестическим данным, у которых проводили биохимическое исследование крови с определением

содержания ГАМК, активности MAO- В, уровней аутоантител к NMDA-рецепторам и их субъединицу NR2A, уровней аутоантител к опиоидным рецепторам (MDOR).

Изучение содержания ГАМК, активности MAO-В и уровня аутоантител к NMDA-рецепторам у больных алкоголизмом

В первой серии исследований оценивали биохимические показатели крови больных алкоголизмом в острой стадии заболевания (алкогольный абстинентный синдром - ААС) и в период ремиссии. Данные представлены в табл. 2.

Из таблицы видно, что в наибольшей степени меняется содержание ГАМК в крови. В острый период (ААС) и в период становления ремиссии содержание нейромедиатора уменьшается на 50-30%, восстанавливаясь до контрольных значений лишь к 40-45 дню. Другие исследованные показатели при этом существенно не меняются. Наиболее стабильными были уровни аутоантител к глутаматным рецепторам и их субъединице NR2A. В активности MAO-В отмечена лишь тенденция (недостовверная статистически) к снижению активности фермента в первую неделю ААС.

Таблица 2

Содержание ГАМК, активность MAO-В и уровень аутоантител к NMDA-рецепторам у больных алкоголизмом в разные сроки алкогольного абстинентного синдрома и периода становления ремиссии

Показатель	Содержание ГАМК, нг/мл (n=19)	Активность MAO-В нмоль/мл ч (n=27)	Уровень аутоантител к глутаматным рецепторам (n=16)	Уровень аутоантител к NR2A-субъединице (n=18)
Контроль, n=29 (здоровые добровольцы)	52,6±1,1	84,5±3,2	0,49±0,02	0,16±0,01
1-й день	38,1±3,1***	74,7±3,4	0,5±0,06	0,14±0,02
5-й день	42,0±4,4*	77,9±2,9	0,5±0,05	0,14±0,02
10-й день	38,7±4,1**	82,8±3,8	0,5±0,04	0,14±0,02
20-й день	38,7±3,5***	83,5±4,4	0,43±0,07	0,14±0,02
30-й день	40,4±2,2***	81,7±3,3	0,41±0,07	0,14±0,02
40-й день	44,2±8,0	81,4±3,4	0,56±0,21	0,14±0,02
45-й день	45,8±11,5	81,8±3,3	нет	нет

Примечание. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 по отношению к контрольной группе.

Если у больных в период ААС развивался острый психоз, проявлявшийся главным образом галлюцинаторным синдромом, то уровень ГАМК снижался существенно (как правило, более чем в 2 раза, а на 3-й день - более чем в 3 раза), оставаясь сниженным в течение всего периода наблюдения (1,5 мес). Активность MAO-B менялась незначительно с общей тенденцией к снижению. Только на 30-й день регистрировали умеренное повышение активности фермента. Уровни аутоантител к NMDA-рецепторам не менялись. При этом уровни аутоантител к субъединице NR2A глутаматного рецептора умеренно снижались, что указывает на их меньшую стабильность при хронической алкогольной интоксикации, сопровождающейся галлюцинозом.

Таким образом, в целом картина изменений при алкоголизме, осложненном острым психозом, совпадает с таковой ААС, однако степень этих изменений более выражена у психотических больных.

В период становления ремиссии (в наших исследованиях этот период изучали от 1 до 13 мес) отмечали более мозаичное изменение исследованных показателей. Так, наиболее лабильным показателем остается содержание ГАМК, которое в течение всего периода наблюдений (более 1 года) у больных алкоголизмом было пониженным. Степень этого понижения составляла от 15 до 40% от уровня здоровых добровольцев (табл. 3).

Приблизительно в диапазоне 10-25% колебалась активность MAO-B, что указывает на относительно стабильный характер этого показателя. Напротив, уровень аутоантител к NMDA-рецепторам несколько повышался (с $0,49 \pm 0,02$ у здоровых испытуемых до $0,56 \pm 0,05$ у больных алкоголизмом, $n=117$, $p < 0,001$). При этом в процессе становления ремиссии регистрировали как повышение (по основным исследуемым срокам), так и умеренное снижение (5,5 мес, 10,5-13 мес) показателя, то есть динамика изменений была разнонаправленной. В противоположность этому, средний уровень аутоантител к субъединице NR2A глутаматного рецептора не менялся, хотя в определенные периоды становления ремиссии (2,5 мес, 3,5-5 мес и особенно 12,5-13 мес) уровень аутоантител был существенно ниже, чем в контроле, в другие же периоды (3 мес, 5,5-7 мес, 9-12 мес) он повышался.

У этих пациентов в процессе формирования ремиссии (2-5 мес) было отмечено уже наблюдавшееся нами явление снижения

содержания ГАМК в крови. Уровень ГАМК при этом снижался вдвое у пациентов с острым психозом в анамнезе и в 2,5 раза у пациентов с судорожными припадками в анамнезе. При этом если другие показатели в группе больных с психозом не менялись, то у пациентов с припадками в анамнезе уровень аутоантител к NMDA-рецепторам повышался почти вдвое. Это соответствует результатам и других исследователей (Дамбинова С.А. и др., 2002), которые регистрировали повышение активности глутаматергической системы у лиц, страдающих эпилепсией или иными судорожными припадками.

Таблица 3

Содержание ГАМК, активность MAO-B и уровень аутоантител к NMDA-рецепторам у больных алкоголизмом в период становления ремиссии

Время ремиссии, мес	Содержание ГАМК, нг/мл	Активность MAO-B нмоль/мл ч	Уровень аутоантител к глутаматным рецепторам	Уровень аутоантител к NR2A-субъединице
Контроль, n=27 (здоровые добровольцы)	57,5±12,1	84,5±3,2	0,49±0,02	0,16±0,01
1 мес	35,6±2,6***	79,9 ±2,4	0,51 ±0,08	0,16 ±0,02
1,5 мес	37,7±4,7**	81,2±2,6	0,50±0,12	0,15±0,03
2 мес	38,8±4,9**	79,9±3,8	0,52±0,09	0,18±0,03
2,5 мес	46,1±4,9	98,8±10,2	0,52±0,05	0,08±0,05*
3 мес	33,2±4,4***	76,1±4,9	0,60±0,07	0,24±0,05
3,5 мес	37,5±6,6**	87,1±4,7	0,51±0,04	0,12±0,03
4 мес	37,7±16,8**	78,4±10,9	0,57±0,05	0,11±0,04
5 мес	36,4±9,8**	71,8±6,1	0,49±0,20	0,13±0,02
5,5 мес	40,7±10,2*	69,7±10,5	0,36±0,10*	0,20±0,05
6 мес	46,4±11,1	80,9±8,0	0,48±0,03	0,19±0,07
7 мес	34,7±2,9*	95,1±21,6	0,57±0,29	0,22±0,23
8 мес	48,6±6,6	83,3±3,9	0,67±0,2	0,17±0,09
9 мес	46,4±10,2	73,6±11,0	0,58±0,30	0,24±0,12
10 мес	36,0±28,2	87,2±15,1	0,55±0,33	0,23±0,11
10,5 мес	55,4±8,6	63,5±8,7	0,31±0,07*	0,24±0,05
12 мес	55,7±3,0	77,2±0,0	0,42±0,13	0,24±0,10
12,5 мес	48,9±5,9*	80,2±2,9	0,25±0,10**	0,05±0,03**
13 мес	43,2±23,3	89,3±10,5	0,33±0,20	0,09±0,06

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по отношению к контрольной группе.

Весьма любопытные данные были получены при изучении больных алкоголизмом, перенесших в анамнезе алкогольный психоз или приступы судорожных припадков (табл. 4). У этих пациентов в процессе формирования ремиссии (2-5 мес) было отмечено уже наблюдавшееся нами явление снижения содержания ГАМК в крови. Уровень ГАМК при этом снижался вдвое у пациентов с острым психозом в анамнезе и в 2,5 раза у пациентов с судорожными припадками в анамнезе. При этом если другие показатели в группе больных с психозом не менялись, то у пациентов с припадками в анамнезе уровень аутоантител к NMDA-рецепторам повышался почти вдвое.

Таблица 4

Содержание ГАМК, активность MAO-B и уровень аутоантител к NMDA-рецепторам у больных алкоголизмом, перенесших в анамнезе алкогольный психоз или приступы судорожных припадков, в период формирования ремиссии

Показатель	Содержание ГАМК, нг/мл	Активность MAO-B, нмоль/мл ч	Уровень аутоантител к глутаматным рецепторам	Уровень аутоантител к NR2A-субъединице
Контроль, n=39 (здоровые добровольцы)	52,6±1,1	84,5±3,2	0,49±0,02	0,16±0,01
Больные с острым психозом в анамнезе, ремиссия 4-5 мес, n=26	34,6±2,6**	79,1±3,1	0,43±0,05	0,14±0,01
Больные с судорожными припадками в анамнезе, ремиссия 1,5-2 мес, n=9	20,0±8,5***	74,8±25,9	0,84±0,18*	0,16±0,09

Примечание. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 по отношению к контрольной группе.

Таким образом, у больных алкоголизмом отмечены достаточно устойчивые и повторяющиеся биохимические признаки заболевания: это снижение содержания ГАМК, умеренные колебания активности MAO-B и уровней аутоантител к NMDA-рецепторам и их субъединице NR2A в сыворотке крови. При этом степень изменений зависит от состояния пациента и времени воздержания от употребления алкоголя. При ААС изменения более выражены, чем в процессе формирования ремиссии. Перенесенный острый психоз или судорожные припадки более значимо сказываются на изменении исследованных показателей. И, наконец, в процессе становления ремиссии, охватывающем около 1 года, изменения в системе ГАМК, MAO-B, аутоантител к глутаматным рецепторам сохраняются, что создает предпосылки для лабораторного использования этих показателей как биохимических маркеров состояния пациента.

Изучение содержания ГАМК, активности MAO-B и уровня аутоантител к NMDA- и MDOR-рецепторам у больных опийной наркоманией

Во второй серии исследований также оценивали биохимические (содержание ГАМК и активность MAO-B) и иммунологические (уровень аутоантител к мю-опиоидным рецепторам - MDOR, NMDA-рецепторам и их субъединице NR2A) показатели крови больных опийной наркоманией в острой стадии заболевания (опийный абстинентный синдром) и в период становления ремиссии. Данные этой серии представлены ниже.

Из табл. 5 видно, что в период абстиненции уровень ГАМК в крови оставался значительно ниже соответствующих значений здоровых добровольцев (контроля). При этом обращает на себя внимание, что устойчиво сниженный уровень ГАМК сохраняется вплоть до 45 дней после наркотического эксцесса, то есть, охватывает весь период абстиненции и начало становления ремиссии. Это подчеркивает важность соблюдения соответствующих терапевтических мероприятий в течение всего времени нахождения пациента в стационаре (до 45 дней по рекомендации Минздрава РФ). По отдельным выделенным группам существенных колебаний не отмечали, величины снижения уровня ГАМК составляли, как правило, 40-50% от уровня здоровых добровольцев.

Таблица 5
Содержание ГАМК (нг/мл) у больных опийной наркоманией в разные сроки абстинентного синдрома и периода становления ремиссии

День исследования	Все нарко зависимые, n=12	Наркозависимые с сочетанным употреблением разных опиатов, n=14	Наркозависимые с чередованием употребления разных опиатов, n=16
Здоровые добровольцы (контроль)	57,5±12,0		
1-й день	30,6±3,5***	24,0±1,7**	31,3±3,8*
3-й день	33,5±3,6***	34,6±8,4	32,0±4,0*
7-й день	37,4±2,7***	30,6±4,8*	33,9±4,0
10-й день	37,5±4,4**	35,0±6,5	37,5±4,4
20-й день	35,5±2,6***	38,3±5,6	32,0±3,2*
30-й день	25,0±1,7***	37,9±6,4	25,0±1,9**
45-й день	32,0±2,2***	-	-

Примечание. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 по отношению к контрольной группе.

Сходную закономерность наблюдали при оценке активности MAO-B тромбоцитов в крови. В этом случае активность фермента также снижалась, хотя величины этого снижения были существенно меньше, чем при определении уровня ГАМК, составляя, как правило, 15-20%, редко до 25%. Тем не менее, сниженные показатели активности фермента сохранялись вплоть до 45 дней от момента последней наркотизации.

В противоположность этому уровень аутоантител к NMDA-рецепторам у всех наркозависимых повышался более чем в 2-2,5 раза (табл. 6).

Таблица 6

Уровень аутоантител к NMDA-рецепторам (нг/мл) у больных наркоманией в период абстинентного синдрома и становления ремиссии

День исследования	Все наркозависимые, n=10	Наркозависимые с сочетанным употреблением разных опиатов, n=13	Наркозависимые с чередованием употребления разных опиатов, n=14
Здоровые добровольцы (контроль)	0,25±0,01		
1-й день	0,57±0,01***	0,57±0,02***	0,61±0,12**
3-й день	0,59±0,03*	0,61±0,05***	0,51±0,13*
7-й день	0,61±0,05**	0,61±0,20	0,59±0,09***
10-й день	0,64±0,09*	0,64±0,04***	0,54±0,19
20-й день	0,60±0,05*	0,61±0,17*	0,48±0,06***
30-й день	0,61±0,04**	0,61±0,21	0,61±0,08***

Примечание. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 по отношению к контрольной группе.

Таблица 7

Уровень аутоантител к НК2А-субъединице глутаматных рецепторов (нг/мл) у больных наркоманией в период абстинентного синдрома и становления ремиссии

День исследования	Все наркозависимые, n=10	Наркозависимые с сочетанным употреблением разных опиатов, n=13	Наркозависимые с чередованием употребления разных опиатов, n=11
Здоровые добровольцы (контроль)	0,16±0,01		
1-й день	0,18±0,05	0,23±0,21	0,14±0,03
3-й день	0,20±0,06	0,22±0,12	0,13±0,09
7-й день	0,19±0,06	0,28±0,20	0,14±0,04
10-й день	0,17±0,06	0,20±0,03***	0,17±0,06
20-й день	0,16±0,03	0,21±0,02***	0,16±0,05
30-й день	0,13±0,04	0,19±0,01**	0,13±0,02**

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по отношению к контрольной группе.

Несмотря на проводимое лечение, показатели титра аутоантител к NMDA-рецепторов не нормализовались в течение месяца, указывая, что данный признак является диагностически значимым. В то же время, существенных различий между показателями в разных подгруппах не отмечали. Это говорит в пользу предположения о значимости признака (титра аутоантител к NMDA-рецепторам) как фактора наличия самой наркотизации, а не оценки преимущественно потребляемых видов наркогенов.

В противоположность этому, титр аутоантител к NR2А-субъединице глутаматных рецепторов увеличивался менее значимо (в целом на 25-30%), причем имелись различия по выделенным группам пациентов (табл. 7).

Так, в группе наркозависимых с сочетанным употреблением разных опиатов титр аутоантител к №12А-субъединице глутаматных рецепторов возрастал более существенно, особенно в первую неделю абстиненции. По-видимому, этот диагностический признак (NR2А-

субъединице глутаматных рецепторов) важен не только для оценки наркотизации в целом, но и для отдельных видов наркогенов.

Таблица 8
Уровень аутоантител к мю-опиоидным (MDOR) рецепторам (нг/мл) у больных наркоманией в период абстинентного синдрома и становления ремиссии

День исследования	Все наркозависимые, n=13	Наркозависимые с сочетанным употреблением разных опиатов, n=11	Наркозависимые с чередованием употребления разных опиатов, n=14
Здоровые добровольцы (контроль)	0,29±0,01		
1-й день	0,39±0,03**	0,39±0,08	0,42±0,04**
3-й день	0,43±0,07	0,45±0,18	0,41±0,08
7-й день	0,42±0,04**	0,32±0,04	0,34±0,01**
10-й день	0,37±0,03*	0,39±0,03**	0,39±0,03**
20-й день	0,41±0,03***	0,38±0,04*	0,41±0,05*
30-й день	0,38±0,02***	0,39±0,03***	0,41±0,09
45-й день	0,42±0,05*	0,38±0,03**	0,45±0,06***

Примечание. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 по отношению к контрольной группе.

Подтверждением данного предположения могут рассматриваться результаты с изучением уровня аутоантител к MDOR-рецепторам (табл. 8). В этом случае максимальное увеличение титра аутоантител наблюдали преимущественно у пациентов, не использовавших комбинирование наркотических веществ (3-я группа). При этом в первые 7-10 дней абстиненции повышение титра аутоантител было приблизительно равным во всех группах. В дальнейшем титр аутоантител возрастал в большей степени у пациентов, придерживавшихся потребления какого-то одного наркогена.

В настоящее исследование было также включено изучение активности MAO-B и титра аутоантител к мю-опиоидным рецепторам у больных опийной наркоманией в процессе становления ремиссии (от 1,5 мес до 4 лет). Данные представлены в табл. 9.

Таблица 9

Активность MAO-B и уровень аутоантител к MDOR-рецепторам у больных опийной наркоманией (общая группа) в разные сроки становления ремиссии

Ремиссия, мес	Активность MAO-B, нмоль/мг ч	Уровень аутоантител к MDOR-рецепторам, нг/мл
Здоровые добровольцы (контроль), n=24	84,5±3,2	0,29±0,01
1	83,7±6,1*	0,35±0,002**
1,5	97,3±8,1	0,42±0,05*
2	83,7±8,3*	0,34±0,02***
2,5	86,8±4,3*	0,37±0,04*
3	85,9±6,2*	0,39±0,01***
3,5	88,4±8,2*	0,42±0,02***
6	89,1±3,3*	0,40±0,01***
8	90,7±8,3*	0,40±0,08
8,5	91,4±5,6*	0,38±0,01***
до 2 лет	91,7±8,3*	0,41±0,09
2-4 года	90,1±5,3*	0,39±0,04*

Примечание. Каждое значение объединяет исследование проб не менее чем у 12-15 пациентов. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 по отношению к контрольной группе.

Видно, что активность MAO-B у наркозависимых пациентов в процессе становления ремиссии меняется незначительно. Тем не менее, отмечали определенное (на 7-10%) повышение активности фермента вплоть до 4 лет ремиссии. В противоположность этому, титр аутоантител к MDOR-рецептору оставался устойчиво повышенным и не зависел от сроков воздержания от наркотика (ремиссии).

Таким образом, анализ 5 биохимических и иммунологических показателей (уровень ГАМК, активность MAO-B, титр аутоантител к NMDA-рецепторам, к №12A-субъединице глутаматного рецептора и MDOR-рецептору) свидетельствует, что в период опийного абстинентного синдрома, период становления ремиссии (до 45 дней

от момента прекращения наркотизации) и в период длительного воздержания от употребления опиатов все исследованные клинико-лабораторные показатели меняются в той или иной степени. Наиболее значимыми признаками являются устойчиво сниженный уровень ГАМК и повышение уровня аутоантител к NMDA- и мю-опиоидным рецепторам, которые регистрируются у всех наркозависимых пациентов. Активность MAO-B и титр аутоантител к №12A-субъединице глутаматного рецептора при этом меняются незначительно. По-видимому, значимым признаком-маркером при употреблении наркотических средств опиной группы является титр аутоантител к мю-опиоидным рецепторам (MDOR), который сохраняется повышенным вплоть до 4 лет ремиссии.

Рассматривая общую картину динамики изменений биохимических и иммунологических показателей крови при развитии опиного абстинентного синдрома, можно отметить постоянное и стабильное снижение уровня ГАМК аналогично динамике при ААС и остром алкогольном психозе. При этом исследуемый уровень аутоантител к NMDA- и MDOR-рецепторам остается высоким, что говорит о постоянных динамических деструктивных процессах этих рецепторов. В то же время в группах больных, употребляющих опиаты, на различных сроках формирования ремиссии можно отметить незначительные изменения активности MAO-B, что говорит о стабильности фермента при данной патологии. При этом стабильно высокие цифры уровня аутоантител к MDOR-рецепторам подтверждают высказанные ранее предположения (Бычков Е.Р. и др., 2000, 2001; Востриков В.В. и др., 2001) о длительной динамике деструктивных процессов в опиоидных рецепторах вне зависимости от давности последнего приема опиатов у больных наркоманией.

ВЫВОДЫ

1. У больных алкоголизмом выявлены достаточно устойчивые и повторяющиеся биохимические признаки заболевания: снижение содержания ГАМК, умеренные колебания активности MAO-B и уровней аутоантител к NMDA-рецепторам и их субъединице NR2A в сыворотке крови.
2. Степень биохимических изменений у больных алкоголизмом зависит от состояния пациента и времени воздержания

от употребления алкоголя. При алкогольном абстинентном синдроме изменения более выражены, чем в процессе формирования ремиссии.

3. Перенесенный острый психоз или судорожные припадки более значимо сказываются на изменении исследованных показателей.

4. В процессе становления ремиссии, охватывающем около 1 года, изменения в системе ГАМК, MAO-B, а также уровня аутоантител к глутаматным рецепторам сохраняются, что создает предпосылки для лабораторного использования этих показателей как биохимических маркеров состояния пациента.

5. У больных опийной наркоманией в период абстинентного синдрома и период становления ремиссии (до 45 дней от момента прекращения наркотизации) наиболее значимыми диагностическими признаками являются устойчиво сниженный уровень ГАМК и повышение уровня аутоантител к NMDA- и мю-опиоидным (MDOR) рецепторам, которые регистрируются у всех наркозависимых пациентов. Активность MAO-B и титр аутоантител к NR2A-субъединице глутаматного рецептора при этом меняются незначительно.

6. В период длительного воздержания от употребления опиатов значимым биохимическим маркером является титр аутоантител к MDOR-рецепторам, который сохраняется повышенным вплоть до 4 лет ремиссии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Полученные данные позволяют рекомендовать исследование содержания ГАМК, активности MAO-B тромбоцитов и уровней аутоантител к NMDA-рецепторам и их субъединице NR2A в сыворотке крови больных алкоголизмом как объективный диагностический признак состояния пациентов в процессе становления ремиссии. У больных алкоголизмом содержание ГАМК, как правило, снижено, активность MAO-B и уровни аутоантител к NMDA-рецепторам и их субъединице NR2A в сыворотке крови повышены. Данные биохимические показатели изменены у больных алкоголизмом, по крайней мере, в течение 1 года воздержания от приема алкоголя.

У больных опиийной наркоманией в период абстинентного синдрома и период становления ремиссии рекомендуется исследование уровня ГАМК и аутоантител к NMDA- и мю-опиоидным (MDOR) рецепторам в качестве объективного диагностического признака состояния больных. Как правило, у таких пациентов уровень ГАМК устойчиво снижен, а уровни аутоантител к NMDA- и мю-опиоидным (MDOR) рецепторам повышены. Активность MAO-B и титр аутоантител к M112A-субъединице глутаматного рецептора при этом меняются незначительно. Повышенный титр аутоантител к MDOR-рецепторам сохраняется у больных опиийной наркоманией вплоть до 4 лет ремиссии.

Приведенный набор биохимических показателей (содержание ГАМК, активность MAO-B тромбоцитов, уровни аутоантител к NMDA-рецепторам, их субъединице NR2A и к мю-опиоидным (MDOR) рецепторам) сыворотки крови можно рекомендовать как базовый для лабораторной биохимической оценки наркологического больного. Данный набор показателей позволяет объективно оценить состояние пациента и динамику становления у него ремиссии.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гриненко А.Я., Крупицкий Е.М., Востриков В.В., Карандашова Г.Ф., Денисова В.В. Дискретная омегаметрия как объективный метод оценки динамики функционального состояния больных алкоголизмом в ходе лечения // XV съезд Всесоюзного физиологического общества им. И.П. Павлова (Кишинев, 1987). Тезисы сообщений. - Т.2. - Л.: Наука, 1987. - С. 126 - 127.
2. Шабанов П.Д., Калишевич С.Ю., Востриков В.В. Стратегия фармакологической коррекции мнестических расстройств у больных хроническим алкоголизмом // Фармакология - клиника. - Л., 1988.-С. 20-30.
3. Ворохов А.Д., Попов Т.В., Тумасов С.А., Гофман В.Е., Востриков В.В. Значение татуировок как маркера аутодеструктивного поведения молодежи // Саморазрушающее поведение у подростков / Под ред. Личко А.Е., Попова Ю.В. -Л., 1991.-С. 107-112.
4. Крупицкий Е.М., Гриненко А.Я., Бураков А.М., Востриков В.В., Лебедев В.П. Применение транскраниального электрического воздействия в терапии патологического влечения к алкоголю // Вопр. наркологии. - 1996. - № 2. - С. 41 - 43.
5. Krupitsky E.M., Karandashova G.V., Vostrikov V.V., Vychkov E.R., Khoontiev G.A., Grinenko A.Y. Autoantibodies to GluReceptor-1 fragment and monoamine oxidase activity of blood platelets in abstinent alcoholic patients // J. Neurochem. - 1998. - Vol. 71, Suppl. 1. - P. 85.
6. Крупицкий Е.М., Бураков А.М., Припутана Л.С., Копчак А.В., Востриков В.В., Романова Т.Н., Карандашова Г.Ф., Гриненко А.Я. Применение блокаторов кальциевых каналов для лечения аффективных нарушений и патологического влечения к алкоголю у больных алкоголизмом // Вопр. наркологии. - 1998. - № 3. - С. 13-18.
7. Krupitsky E., Burakov A., Kopchak A., Vostrikov V., Grinenko A. Calcium channel antagonists reduce affective disorders in abstinent alcoholic patient // Eur. Neuropsychopharmacology. - 1998. - Vol. 8, Suppl. 2. - P. 281-282.
8. Krupitsky E.M., Burakov A.M., Romanova T.N., Vostrikov V.V., Grinenko A.Y. The syndrome of anhedonia in recently detoxified

heroin addicts: assessment and treatment // Building International Research on Drug Abuse: Global Focus on Youth. - NTOA, 1998. - P. 25.

9. Крупицкий Е.М., Карандашова Г.Ф., Востриков В.В., Лаврова Н.М., Гриненко Н.И., Славина Т.Ю., Гриненко А.Я. Ингибирующее действие этанола на активность моноаминоксидазы типа Б тромбоцитов у больных алкоголизмом // Вопр. мед. химии. - 1999. - Т. 45, Вып. 6. - С. 489-493.

10. Krupitsky E.M., Burakov A.M., Romanova T.N., Vostrikov V.V., Grinenko A.Y. The syndrome of anhedonia in recently detoxified heroin addicts: assessment and treatment // MAPS Bulletin. - 1999. - Vol. 9, № 3, - P. 40-41.

11. Krupitsky E., Burakov A., Romanova T., Vostrikov V.V., Grinenko A. Dihydropyridine calcium antagonists reduce affective disorders in abstinent alcoholic patient // Alcoholism: Clin. Experim. Res. - 1999. - Vol. 23, № 5. - P. 46.

12. Бычков Е.Р., Востриков В.В., Крупицкий Е.М. Антитела к фрагменту опиатного рецептора у больных опийной наркоманией // Нейроиммунология. 9-я научно-практич. конф. неврологов. - СПб., 2000.-С. 15-16.

13. Крупицкий Е.М., Бураков А.М., Романова Т.Н., Диденко Т.Ю., Востриков В.В., Гриненко Н.И., Славина Т.Ю., Гриненко А.Я. Клиника и терапия ангедонии у детоксицированных больных опийной наркоманией // XIII съезд психиатров России. - М.: Рос. об-во психиатров, 2000. - С. 249.

14. Крупицкий Е.М., Бураков А.М., Романова Т.Н., Востриков В.В., Диденко Т.Ю., Гриненко Н.И., Славина Т.Ю., Гриненко А.Я. Анкета для оценки синдрома ангедонии у детоксицированных больных опийной наркоманией // Вопр. наркологии. - 2000. - № 4. - С. 43 - 46.

15. Бычков Е.Р., Востриков В.В., Крупицкий Е.М., Карандашова Г.Ф., Гриненко А.Я., Дамбинова С.А. Исследование уровня аутоантител к опиатным рецепторам в крови больных опийной наркоманией // Вопр. мед. химии. - 2001. - № 5. - С. 547 - 553.

16. Востриков В.В., Бычков Е.Р., Крупицкий Е.М., Гриненко А.Я., Дамбинова С.А. Уровень аутоантител к фрагменту опиатного рецептора как маркер опийной наркомании // Нейроиммунология. 10-я научно-практич. конф. неврологов. - СПб., 2001.-С. 48-49.

17. Bychkov E.R, **Vostrikov**, Karandashova G.F., Krupitsky E.M., Grinenko A.Ya., Polyakov Yu.I., Dambinova S.A. Autoantibodies to synthetic peptide fragment of mu-delta opiate receptors in diagnostics of opiate abuse // Psychopharmacol. Biol. Narcol. - 2001. - № 2. - P. 137 - 138.

18. Крупицкий Е.М., Бураков А.М., Диденко Т.Ю., Романова Т.Н., Масалов Д.В., Гриненко Н.И., Востриков В.В., Славина Т.Ю., Гриненко А.Я. Применение антидепрессанта ципрамила для лечения постабстинентных расстройств (синдром ангедонии) у больных героиновой наркоманией // Соц. и клинич. психиатрия. - 2001. - Т. 11, Вып. А.-СИ- 75.

19. Krupitsky E.M., Burakov A.M., Romanova T.N., Vostrikov V.V., Lebedev V.P., Grinenko N.I., Slavina T.Y., Grinenko A.Ya. Transcranial electrostimulation of endorpinergic brain system is an effective method of treatment of protracted withdrawal in recently detoxified heroin addicts // Психофармакол. и биол. наркол. - 2001. - № 2. - С. 149-150.

20. Крупицкий Е.М., Бураков А.М., Романова Т.Н., Востриков В.В., Диденко Е.Ю., Славина Т.Ю., Гриненко А.Я. Синдром ангедонии у детоксицированных больных опийной наркоманией // Героиновая наркомания: актуальные проблемы / Под ред. Э.Э. Зваргау. - СПб.: СПбГМУ, 2002. - С. 37 - 41.

№ 17993

РНБ Русский фонд

2005-4

14804