

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ
14.07.2016.Тib.19.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

АБДУЛЛАЕВА ВАСИЛА КАРИМБЕКОВНА

**ГЕРОИН ГИЁХВАНДЛИГИНИНГ КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК
АСОСЛАРИ ВА УНИНГ ТЕРАПЕВТИК
УСЛУБЛАРИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ
(клиник-экспериментал текширув)**

**14.00.18 – Психиатрия ва наркология
(тиббиёт фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ– 2017

Докторлик диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата докторской диссертации
Content of the abstract of doctoral dissertation

Абдуллаева Васи́ла Каримбековна

Героин гиёҳвандлигининг клиник-патогенетик асослари ва унинг
терапевтик услубларини такомиллаштириш (клиник-экспериментал
текширув) 3

Абдуллаева Васи́ла Каримбековна

Клинико-патогенетические аспекты и оптимизация терапевтической
тактики при героиновой наркомании (клинико-экспериментальное
исследование) 29

Abdullaeva Vasila Karimbekovna

Clinical and pathogenetic aspects and optimization of therapeutic tactics in
heroin addiction (clinical-experimental study)..... 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 78

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ
14.07.2016.Тib.19.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

АБДУЛЛАЕВА ВАСИЛА КАРИМБЕКОВНА

**ГЕРОИН ГИЁХВАНДЛИГИНИНГ КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК
АСОСЛАРИ ВА УНИНГ ТЕРАПЕВТИК
УСЛУБЛАРИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ
(клиник-экспериментал текширув)**

**14.00.18 – Психиатрия ва наркология
(тиббиёт фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ– 2017

3

Докторлик диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида 30.09.2014/Б2014.5.Тиб436 рақами билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз) илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.tipme.uz) ҳамда «ZiyoNet» ахборот-таълим (www.ziyounet.uz) тармоғига жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи: Ходжаева Назира Ходжаева Исламовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: Зражевская Инна Александровна
тиббиёт фанлари доктори (Россия Федерацияси)

Аграновский Марк Лейзерович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Сабирова Рихси Абдукадировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: Мхитар Гераци номидаги Ереван давлат тиббиёт университети (Арманистон Республикаси)

Диссертация ҳимояси Тошкент врачлар малакасини ошириш институти ҳузуридаги 14.07.2016. Ў.19.01 рақамли илмий кенгаш асосидаги бир марталик Илмий кенгашнинг 2017 йил «__» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100007, Тошкент, Мирзо-Улугбек тумани, Паркент кўчаси, 51 уй. Тел./факс: (+99871) 268-17-44, e-mail: info@tipme.uz).

Докторлик диссертацияси билан Тошкент врачлар малакасини ошириш институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100007, Тошкент, Мирзо-Улугбек тумани, Паркент кўчаси, 51 уй. Тел./факс: (+99871) 268-17-44).

Диссертация автореферати 2017 йил «__» _____ да тарқатилди.
(2017 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Д. М. Сабиров

Фан доктори илмий даражасини берувчи Илмий кенгаш
раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Н.Н. Убайдуллаева

Фан доктори илмий даражасини берувчи Илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари номзоди, доцент

У.Х. Алимов

Фан доктори илмий даражасини берувчи Илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори,
профессор

КИРИШ (докторлик диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бирлашган миллатлар ташкилоти (БМТ)нинг Гиёҳванд моддалар ва жиноятчиликка қарши курашиш бошқармасининг маълумотларига кўра, дунёда 2014 йилда 15 ёшдан 64 ёшгача бўлган 247 миллион нафарга яқин аҳоли гиёҳвандлик воситаларини истеъмол қилади, уларнинг қарийб 10-13 фоизи гиёҳванд моддага тобеликдан азият чекувчилар гуруҳига киради¹. Бундан ташқари, 17 миллионга яқин киши опийлар (яъни опий, морфин ва героин)га тобе бўлиб қолган, инъекцион гиёҳванд моддани истеъмол қилувчи 12 миллион киши ҳам шулар сирасига киради. Шу билан бир қаторда дунёнинг барча минтақаларида инъекцион гиёҳванд модданинг қабул қилиниши вирусли В ва С гепатитларининг тарқалишига олиб келмоқда. БМТнинг «2016 йил бўйича гиёҳванд моддалар ҳақидаги бутунжаҳон маърузаси» маълумотларига кўра, инъекцион гиёҳванд моддани истеъмол қилувчи 1,6 миллион киши одам иммунтанқислиги вируси, 6 миллион киши эса вирусли С гепатитига чалинган.

Мамлакатимизда мустақиллик йилларида наркология хизматини замонавий талаблар асосида ташкил этиш борасида амалга оширилаётган кенг қамровли дастурий тадбирлар натижасида гиёҳвандликнинг олдини олиш, ташхислаш, гиёҳванд моддаларга тобе бўлган беморларни даволаш ва тиббий-ижтимоий тиклаш каби наркологик тиббий ёрдам кўрсатишда муайян натижаларга эришилди. Ўзбекистон Республикаси гиёҳванд моддаларни назорат қилиш миллий ахборот-таҳлил марказининг маълумотларига кўра, 2015 йилда гиёҳвандлик касаллигига бирламчи чалиниш кўрсаткичи 1,6 мартага камайди.

Жаҳон миқёсида ҳамроҳ соматик касалликлар билан кечувчи опиоидларга тобеликнинг шахсий-биологик, ижтимоий-психологик ва клиник-психопатологик хусусиятлари, экспериментал текширувлар тадқиқи негизида патофизиологик ва биокимёвий жараёнларнинг касаллик патогенези ва кечишидаги ўрнини эътиборга олган ҳолда реабилитация чора тадбирларини такомиллаштириш муҳим аҳамият касб этмоқда. Бу борада героин гиёҳвандлигига чалинган беморларда ҳамроҳ соматик касалликларининг жиҳатларини очиб бериш, патобиокимёвий ўзгаришларни чуқурроқ тадқиқ этиш, касалликнинг қайталанишини қисқартириш ва турғун ремиссияга эришиш мақсадида даволаш ёндашувларни такомиллаштириш долзарб вазифалардан ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2014 йил 19 февралдаги 2133-сон Қарори билан тасдиқланган «Соғлом бола йили» Давлат дастури ҳамда 2011 йил 28 ноябрдаги ПҚ-1652-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарори, Ўзбекистон Республикаси наркотикларни назорат қилиш Давлат комиссиясининг 2011 йил 8 августдаги 11/11-сон қарори билан тасдиқланган

¹UNODC, United Nations Office on Drugs and Crime World Drug Report 2016// <http://www.unodc.org/wdr2016/>

«2011–2015 йилларга мўлжалланган наркотикларни суистеъмол қилиш ва ноқонуний муомалага чиқаришга қарши курашиш комплекс чора-тадбирлар дастури», 2016 йил 17 июндаги 01-14/47-17-сон баёни билан тасдиқланган «Наркотик моддаларнинг суистеъмоли ва ноқонуний муомалага чиқаришга қарши кураш бўйича 2016–2020 йилларга мўлжалланган дастури» ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланиши нинг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи.² Опиоидларга тобеликнинг патогенетик жиҳатлари ва даволашнинг

такомиллаштирилишига қаратилган илмий-тадқиқот ишлари дунёнинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан: National Institute on Drug Abuse (АҚШ), Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience (Англия), Centre for Addiction and Mental Health (Канада), National Centre for Education and Training on Addiction (Австралия), Seoul Alcohol and Drug Treatment Centers (Корея), European Psychiatric Association, Saints Cyril and Methodius University of Skopje (Македония), Наркология миллий илмий маркази (Россия Федерацияси), Республика наркология маркази ва Тошкент педиатрия тиббиёт институтида (Ўзбекистон) олиб борилмоқда.

Героин гиёҳвандлигини ташхислаш ва даволашга оид олиб борилган илмий-тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: биологик намуналарда *in vitro* ва кемирувчиларда *in vivo* шароитларида героин гиёҳвандлигининг нейробиологик жиҳатларини аниқлаш ва даволаш ёндашувларни такомиллаштириш патогенетик асослаб берилган (National Institute on Drug Abuse, АҚШ); героин истеъмоли натижасида липидар пероксидланиш жараёнларининг жадаллашуви ва антиоксидантлар миқдорининг пасайиши исботланган (Saints Cyril and Methodius University of Skopje, Македония); героин гиёҳвандлигини замонавий ташхислаш ва даволаш усуллари такомиллаштирилган (Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, Англия); γ -аминоёғли кислотаси тизимининг наркотикка чидамлилиги ва тобелик шаклланишидаги иштироки тасдиқланган (Миллий илмий наркология маркази, Россия Федерацияси).

Дунёда героин гиёҳвандлигининг клиник-патогенетик жиҳатлари, патобиокимёвий хусусиятлари ва даволаш ёндашувларни такомиллаштириш муаммоларини ечиш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: героин гиёҳвандлигини патогенезида про- ва антиоксидант тизимининг номутаносиблиги ҳамда

²Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: <http://www.kcl.ac.uk/ioppn/index.aspx>; <https://www.drugabuse.gov/>; <http://www.camh.ca/>; <http://nceta.flinders.edu.au/>; <https://www.ukim.edu.mk/>; <http://www.nncn.ru>

ҳужайра апоптоз жараёнининг ўзаро боғлиқлигини асослаш; молекуляр генетик ва патохимёвий ўзгаришларни аниқлашнинг замонавий ташхис усуллари ишлаб чиқиш; касалликни ташхислаш ва даволаш стандартларининг тизимли оксидланиш жараёнини эътиборга олган ҳолда такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Героин гиёҳвандлигининг патогенетик механизмларини ўрганиш, даволаш реабилитация тадбирларни такомиллаштириш бўйича кўпгина тадқиқотлар амалга оширилган (Т.В.Агибалова, 2015; Р.В.Бисалиев, 2013; R.Patel et al., 2015; K.Zaitso et al., 2015; K.Kampman, 2015). Таҳлилларга кўра героин гиёҳвандлигининг патогенезида биологик ва генетик омилларнинг аҳамиятлилиги исботланган (F.Ducci, 2012; А.О.Кибитов, И.П.Анохина, 2016; Л.Ф.Панченко, 2012).

Героин гиёҳвандлигига чалинган беморлар жигарида ксенобиотикларнинг биринчи ва иккинчи детоксикация тизими ферментлари генетик полиморфизмини ўрганиш натижасида касалликнинг юқори прогрессиентли кечиши CYP2D6 (P-450 цитохром изоформаси) таъсирида опиадларнинг «тез» ва «ўта тез» туридаги инактивацияси билан боғлиқлиги аниқланган (Magne L., 2010).

Республикамизда опиоидларга тобелик муаммоси юзасидан олиб борилган илмий тадқиқотларда (Л.А.Турсунходжаева, Ф.Ш.Бахрамов, 2014; М.Л.Аграновский, 2014; Ф.А.Шигакова, 2015; З.Ш.Ашуров, 2016) беморларнинг шахсият ўзгаришлари ремиссиянинг узилиши ва касалликнинг рецидивларига олиб келиши ҳамда героин гиёҳвандлигига чалинган беморларнинг шахсий хислати, характерологик бузилишларга қаратилган тиббий-ижтимоий реабилитациясининг ўтказилиши муҳим аҳамият касб этиши кўрсатилган. Бироқ касаллик негиздаги патокимёвий механизмлари ва ҳамроҳ соматик касалликларнинг героин гиёҳвандлигининг оқибатлари, ремиссия муддати ҳамда қайталанишига таъсир этиши, такомиллаштирилган даволаш мажмуасида антиоксидантларни қўллаш зарурати ҳисобга олинмайди.

Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти стандартларига асосан опиоидларга тобе шахсларни даволашда интеграллашган фармакологик ва руҳий ижтимоий чора-тадбирлар қўлланилиши кўрсатилган (WHO, 2009). Аммо касалликни даволашда оксидланиш жараёнида хужайраларнинг зарарланишидан ҳимоя қиладиган дори воситаларига эътибор қаратилмаган ва шу туфайли мазкур даволаш усуллари опиоидларга тобе касаллик патогенезининг барча босқичларига тўлиқ таъсир этиши таъминланмаган (М.А.Хасина ва бошқалар, 2015; T. Cunha-Oliveira et al., 2013). Беморларнинг ҳаёт сифатини сезиларли даражада пасайишига олиб келувчи ҳамроҳ соматик касалликлари билан кечадиган опиоидларга тобеликни ташхислаш ва даволаш мезонлари, шахсдаги ўзгаришлар ривожланишининг хусусиятлари, ижтимоий мослашувдаги бузилишларга нисбатан ягона фикр мавжуд эмас. Экспериментал илмий тадқиқотлар ўтказилиши натижасида опиоидларга тобеликнинг биокимёвий кўрсаткичлари ва клиник-психологик хусусиятларининг намоён бўлишидаги

7

боғлиқликларни аниқлаш касалликнинг кечиш оғирлигини прогнозлаш ва даволаш ёндашувларни такомиллаштириш имконини беради. Юқорида келтирилган маълумотлардан келиб чиқиб, касалликнинг клиник патогенетик жиҳатларини эътиборга олиб, опиоидларга тобе шахсларни даволаш услубларини такомиллаштириш долзарб муаммо ҳисобланади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасаси илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Руҳий ва наркологик касалликларнинг ёшга оид жиҳатларининг клиник-патогенетик ва патофизиологик хусусиятлари, эрта

ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш ва олдини олиш» ҳамда ИТСС-29-8 «Ўсмирлик ёшида опий гиёҳвандлигининг соматик асоратларини аниқлаш асосида патогенетик даволашни ишлаб чиқиш» илмий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади опиоидларга тобеликнинг клиник психопатологик ва патохимёвий жиҳатларини аниқлаш ҳамда даволаш услубларини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

опиоидларга тобеликнинг шаклланишида ижтимоий-психологик хавф омилларининг ўзаро боғлиқлиги ва аҳамиятини аниқлаш;

гиёҳванд моддага патологик мойилликнинг кучайиши жараёнида клиник-психопатологик бузилишларга ҳамроҳ касалликларнинг (сурункали вирусли В ва С гепатитлари) таъсирини баҳолаш;

ҳамроҳ соматик касалликлари билан касалланган опиоидларга тобе шахсларнинг клиник-психологик хусусиятларини таҳлил қилиш; ҳамроҳ соматик касалликлари мавжуд бўлган опиоидларга тобе шахслар қонида тизимли оксидланиш стресси даражасини аниқлаш; тажрибада опиатлар билан ўткир ва сурункали захарланиш ҳолатларида жигарнинг ҳужайра ости қисмлари, юрак тўқималарида кислород фаол шакллариининг ишлаб чиқарилиши даражасини ҳамда антиоксидант тизими ҳолатини баҳолаш;

касаллик кечишининг клиник-психологик ва патохимёвий хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда опиоид тобеликда такомиллаштирилган терапевтик услубларни ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида опиоидларга тобе 17 ёшдан 56 ёшгача бўлган 346 нафар беморлар ва 74 та жинсий етилган эркак каламушлардан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг предмети опиоидларга тобе бўлиб қолган беморларнинг ижтимоий-психологик, анамнестик, клиник-психопатологик кўрстакларининг тавсифлари, биохимёвий текширувлар учун қон зардоби, тажрибада каламушлар жигарининг митохондриял ва микросомал қисмлари, юрак гомогенати ташкил этади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник-психопатологик, катамнестик, экспериментал-психологик, биохимёвий, статистик текширув

8

каби усуллар қўлланилган. Экспериментал тадқиқотларда электрон микроскопик ва биохимёвий усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

опиоидларга тобе шахсларда ҳамроҳ соматик касалликлари (сурункали вирусли гепатит В ва С) ривожланишида преморбид ижтимоий девиациялар, наркологик касалликларга наслий мойиллик ҳамда ижтимоий-психологик омилларнинг ўзаро боғлиқлиги исботланган;

ҳамроҳ соматик касалликларни (сурункали вирусли гепатит В ва С) ҳисобга олган ҳолда опий абстинент синдром ҳамда гиёҳвандликка

мойилликнинг хусусиятлари очиб берилган;

опиоидларга тобе шахсларда ҳамроҳ соматик касалликларининг (сурункали вирусли гепатит В ва С) тизимли оксидланиш стресс жадаллигига ва қондаги антиоксидланиш тизимининг яққол сусайишига таъсири исботланган;

тажриба шароитида наркотиклар билан ўткир ва сурункали заҳарланишда эндоген антиоксидланиш тизимининг заифлашуви ҳамда оксиллар парчаланиши моддаларининг (ўрта молекуляр пептидлар) тўпланиши фонида жигарнинг ҳужайра ости қисмлари ва юрак тўқималарида кислороднинг фаол шакллари жадаллашувининг узайтирилган кучайиши билан ифодаланадиган патогенезнинг асосий бўғини аниқланган;

тажриба тадқиқотлари натижалари асосида героин гиёҳвандлигининг даволаш чоралари мажмуасига антиоксидантларни эрта киритилиши ва жигарда уларнинг заҳирасини яратиш зарурати патогенетик асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

опиоидларга тобе шахсларда ижтимоий-психологик хусусиятлари ва клиник қонунуниятларининг ҳамроҳ соматик касалликлари (сурункали гепатит В ва С) билан ўзаро боғлиқлиги асослаб берилган;

ҳамроҳ соматик касалликларига (сурункали гепатит В ва С) чалинган опиоидларга тобе шахсларда наркотикка патологик мойилликни устунлик қилувчи таркибий қисмлари ва опий абстинент синдром кечишининг хусусиятлари аниқланган;

ҳамроҳ соматик касалликларига (сурункали гепатит В ва С) чалинган опиоидларга тобе шахсларда психологик шахсият ва мотивацион йўналиш хусусиятлари, оксидланиш стресс жадаллиги аниқланган;

даволаш жараёнида наркотик моддага патологик мойилликни баҳолаш ва касаллик динамикасини аниқлаш учун компьютер дастури ишлаб чиқилган;

ҳамроҳ соматик касалликларига (сурункали гепатит В ва С) чалинган опиоидларга тобе шахсларда абстинент синдром ва наркотикка патологик мойилликнинг патокимёвий ва психопатологик хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда даволаш ёндашувларининг такомиллаштириш чоралари ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндашув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган тажриба натижалари билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан

9

тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг ҳалқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти асосланган хулосалар ва таклифлар

заминида опиоидларга тобеликнинг ривожланишида касалликнинг шаклланиш жараёни, коморбид патологияси, оксидланиш стресси даражасини ҳисобга олган ҳолда ижтимоий-психологик, клиник-динамик ва биокимёвий хусусиятлари аниқланиши ва касаллик даволаш ёндашувларининг такомиллаштирилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ишлаб чиқилган даволаш жараёнида наркотик моддага мойилликни баҳолаш компьютер дастури асосида героин гиёҳвандлигига чалинган беморларни стационар ва амбулатор юритиш, касаллик динамикасини аниқлаш ҳамда ҳамроҳ соматик касалликларини ҳисобга олган ҳолда терапевтик дастурларни даволаш реабилитация муассасаларида қўллаш имкониятини яратиши билан белгиланади ҳамда героин гиёҳвандлигига чалинган беморларнинг қайта касалланишлар ва асоратларнинг камайтирилишига имкон яратиб, беморлар ҳаёт сифатини оширишга хизмат қилиши билан изоҳланади. **Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Героин гиёҳвандлигининг патогенетик жиҳатлари ва терапевтик услубларини такомиллаштириш бўйича олинган натижалар асосида:

героин гиёҳвандлигини ташхислаш ва терапевтик услубларини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган «Героин гиёҳвандлигида реабилитация ёндашувларни белгиловчи шахс бузилишларининг клиник-психопатологик ва психологик ташхиси» мавзусидаги услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2012 йил 24 майдаги №8Н-д/69; 2015 йил 11 декабрдаги 8Н-д/69 маълумотномалари). Мазкур услубий қўлланма героин гиёҳвандлигига чалинган беморларда шахс ўзгаришларини клиник-психологик ташхислашнинг услубий асосини такомиллаштиришга хизмат қилади;

героин гиёҳвандлигининг ривожланиши, клиник-психологик хусусиятлари, ташхиси ва даволаш-реабилитация чора-тадбирлари бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимида, жумладан, Жиззах вилояти наркологик диспансери ва Хоразм вилоят наркологик диспансери амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йил 11 декабрдаги 8Н-д/69 маълумотномаси). Мазкур илмий натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши героин гиёҳвандлигига чалинган беморлар ижтимоий мослашувининг ортиши, қайта касалланишларнинг олдини олиши, касалликнинг ремиссия даври 6,6 ойга узайиб, шифохонада қайта даволаниш сонини 1,7 мартага камайтириш имконини берди.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 14 та илмий-амалий анжуманда, жумладан, 10 та халқаро конференцияда: «Science,

истикболлари» (Россия, 2015), «Рухий саломатликнинг долзарб масалалари» (Россия, 2015), «Психиатрия, наркология, психотерапия ва клиник психологиянинг долзарб муаммолари» (Россия, 2016), «Аффектив ва шизофреник туридаги рухий бузилишлар: ташхис, даволаш ва коморбидлик масалалари» (Россия, 2016), «Психиатрия ва наркологияда бирикма патология: ташхис, терапия, реабилитация, ресоциализация муаммолари» (Россия, 2016); 4 та республика конференциясида: «Дунё рухий саломатлик куни» (Тошкент, 2014), «Аҳолининг рухий саломатлигини сақлаш хизмати» (Тошкент, 2014), Ўзбекистон психиатрларининг I съезди (Тошкент, 2015), «Врачларни дипломдан кейинги ўқитишнинг долзарб муаммолари ва тиббиётнинг янги имкониятлари» (Тошкент, 2007), Тошкент врачлар малакасини ошириш институти ҳузуридаги Илмий кенгаш қошидаги илмий семинарида муҳокама қилинган (Тошкент, 2016).

Тадқиқот натижаларнинг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 37 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 15 та мақола, жумладан, 13 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, етти та боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 190 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Опиоидларга тобеликни патогенетик жараёнлари масаласига замонавий қарашлар ва даволаш тамойиллари»** биринчи бобида опиоидларга тобеликнинг шаклланиши, ҳамроҳ касалликларнинг ўзига хос хусусиятлари, касалликнинг патогенези ва опиоидларга қарамликда оксидланиш стресс муаммолари ҳамда даволашнинг асосий тамойилларининг назарий жиҳатлари таҳлил қилинган, шунингдек, опиоидларга тобеликнинг замонавий ҳолати бўйича аналитик шарҳ

келтирилган, мазкур муаммонинг ҳал бўлмаган ва аниқлаштиришни талаб қилувчи жиҳатлари белгиланган.

Диссертациянинг **«Тадқиқот материаллари ва уларни ўрганишда**

қўлланилган усуллар тавсифи» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотнинг клиник-психопатологик ва экспериментал усуллари умумий тавсифини ўз ичига олувчи тадқиқот материали ва усуллари баён этилган.

Проспектив текширувга опиоидларга тобе бўлган 346 шахс киритилган, жумладан 17 дан 56 ($32,8 \pm 0,39$) ёшгача бўлган 331 (95,7%) эркак ва 22 дан 36 ($28,5 \pm 1,46$) ёшгача бўлган 15 (4,3%) аёл. Касаллик ташхиси гиёҳвандликнинг таснифига (И.Н.Пятницкая, 1994) асосан қўйилган ва у саломатлик билан боғлиқ касалликлар ва муаммолар Халқаро статистик таснифи (10 қайта кўриб чиқилган, 1995) бўйича «Опиоидлар истеъмоли туфайли келиб чиққан рухий ва хатти-ҳаракатлар бузилишлари, тобелик синдроми F11.2» га мос келади.

Опиоидларга тобеликнинг ривожланишида ижтимоий-психологик ва клиник-динамик омилларнинг аҳамиятини таҳлил қилиш учун текширувдан ўтган беморлар икки гуруҳга бўлинди. Биринчи (асосий) гуруҳни ҳамроҳ сурункали вирусли гепатит В ва С касалликлари билан оғриган опиоидларга қарам бўлган 17 дан 56 ёшгача бўлган, ўртача $32,7 \pm 0,54$ ёшдаги 184 нафар бемор ($n=184$) ташкил қилган. Қуйидаги мезонлар мазкур гуруҳга киритиш учун асос бўлди: ўз ихтиёри бўйича наркологик ёрдам сўраб мурожаат қилиш, ҳамроҳ соматик касалликлар билан касалланиш, рухий касалликларнинг бўлмаслиги ва мос равишда наркологик патология ривожланишининг бошланишига қадар психиатрнинг динамик кузатиши учун кўрсатмалар, анамнезда ўтказилган оғир бош суяги ва мия шикастлари, мия insultлари, миокард инфарктининг мавжуд эмаслиги. Иккинчи (таққослаш) гуруҳга ҳамроҳ патологиясиз гиёҳвандликка учраган 17 дан 54 ёшгача (ўртача ёши $32,5 \pm 0,53$) бўлган 162 бемор ($n=162$) киритилган. Текширилган беморларнинг аксарияти 31–40 ёшда – 83 (45,1%) ва 76 (46,9%) мос равишда асосий ва таққослаш гуруҳида қайд этилган. Опиоидларни истеъмол қилиш давомийлиги асосий гуруҳ беморларда ҳам (67 – 36,4%), таққослаш гуруҳи беморларида ҳам (54 – 33,4%) асосан 5-10 йил орасида бўлган, бу эса текширилувчи гуруҳларнинг тахминан ўхшашлигидан далолат беради. Маълумот даражаси гиёҳвандларнинг мослашув имкониятларини акс эттирувчи ижтимоий статусининг асосий тавсифларидан бирини ташкил қилади. Асосий ва таққослаш гуруҳларидаги аксарият текширилганлар мос равишда ўрта ёки ўрта-махсус маълумотга эга - 148 (80,4%) ва 116 (71,6 %).

Оиладаги шахсларо муносабатлар ҳолати гиёҳвандларнинг ижтимоий-шахсий дезадаптациясининг объектив кўрсаткичларидан бири ҳисобланади. Хусусан, тадқиқотга киритилган беморларнинг оилавий ҳолати текширилганда, асосий гуруҳ вакиллари орасида оиладаги дисгармоник муносабатлар (33,2%) ва ота-оналар ажрими (30,4%) кўпчиликти ташкил қилган. Беморлар касбий фаолиятининг асосий турлари таҳлил қилинганда шу нарса аниқландики, беморларнинг ижтимоий бандлиги, асосан, вақтинча ишлаш ёки ишсиз бўлиш билан белгиланди: асосий ва таққослаш

эттирганлар асосий ва таққослаш гуруҳларида мос равишда 25 (13,6%) ва 37 (22,8%) нафар беморни ташкил қилиб, бу беморларнинг кейинчалик ўз шахсий ҳаёт сифатини баҳолашига таъсир қилиши мумкин. Олинган маълумотлар асосий гуруҳда адаптацион касбий имкониятлар анча паст эканлигини аниқлаш имконини берди.

Сўнгра мазкур гуруҳларда ҳамроҳ соматик касалликлар мавжудлиги ўрганилган. Иккала гуруҳда ҳам энг кўп соматик патология меъда-ичак касалликлари эканлиги аниқланган. Асосий гуруҳдаги 100% беморларда жигарнинг сурункали касалликлари – сурункали вирусли В ва С гепатитлари ташхисланган. Меъда ва ичакнинг яра касалликлари, сурункали гастрит асосий гуруҳдаги 76 (41,3%) ва таққослаш гуруҳидаги 51 (31,5%) нафар беморда қайд этилган.

Яқин қариндошлар (ота-она, сибслар) орасида наркологик ва руҳий касалликлар бўйича ирсий мойилликни таҳлил қилиш натижасида алкогольга тобеликнинг мавжудлиги мазкур ирсий патологиянинг аддиктив ҳулқни шаклланишидаги иштирокини исботлайди. Ҳар иккала гуруҳда ҳам алкогольга тобелик мос равишда энг кўп улушни ташкил қилган – 79 (42,9%) ва 82 (50,6%). Шу билан асосий гуруҳдаги 25 (13,6%) ва таққослаш гуруҳидаги 14 (8,6%) нафар беморда наркотикка тобелик аниқланган. Қариндошлар орасида руҳий касалликлар (шизофрения, шахсият ўзгаришлари, аффектив бузилишлар) асосий гуруҳдаги – 23 (12,5%) ва таққослаш гуруҳидаги – 28 (17,3%) беморда қайд этилган. Шу билан бирга, ўрганилган гуруҳларда асосий ва таққослаш гуруҳларида мос равишда 57 (31,0%) ва 38 (23,5%) нафар беморда ирсий мойиллик кузатилмади. Катамнестик кузатув 6–12 ой давомида 93 (26,9%) нафар беморда амалга оширилган.

Беморларга руҳий, неврологик ва соматик статуслар, қоннинг клиник ва биокимёвий таҳлилларини ўз ичига олувчи клиник, лаборатор ва ускунали текширувлар ўтказилган, шунингдек, 52 нафар бемор ҳамда 12 та соғлом шахсларда (назорат гуруҳи) қон зардоблари намуналарида липидлар пероксидланиши кўрсаткичлари текширилган (малон диальдегиди (МДА), ўрта молекуляр пептидлар (ЎМП), каталаза). Психологик текширувлардан гиёҳванд моддага патологик мойилликни баҳолаш сўровномаси (Н.Н.Иванец, М.А.Винникова, 1999), опийли абстинент синдроми (ОАС) нинг психопатологик ва соматовегетатив кўринишлар динамикасининг сўровномаси (Н.Н.Иванец, М.А.Винникова, 2000), қисқартирилган кўп омилли шахс хусусиятларини ўрганиш сўровномаси (Mini-Mult), субъектив назорат даражасини аниқлаш Д.Роттер сўровномаси (Е.Ф.Бажин, С.А.Голынкина, А.М.Эткинд томонидан мослаштирилган, 1998) қўлланилган.

Тадқиқот натижалари асосида патогенетик даво таркибида антиоксидантлар қўлланилиши билан метаболик жараёнларга таъсир этиш ҳамда мавжуд даволаш стандартлари доирасида психотроп дори тайинлашда индивидуал ёндашув орқали даволаш услублари такомиллаштирилган.

Даволаш динамикасини тўғри баҳолаш учун асосий гуруҳ беморлари тасодифий танлаш йўли билан 2 гуруҳчага бўлинди: Ia – 35 нафар бемор, уларга 20 кун давомида такомиллаштирилган даво таркибида альфа токоферол ацетат 1 таблеткадан (400 мг) кунига 2 марта; Ib – 33 нафар бемор фақатгина стандарт терапия олган. Даволаш натижаларини солиштириш учун таққослаш гуруҳи беморлари ҳам 2 гуруҳчага бўлинди: IIa – 32 нафар бемор, уларга 20 кун давомида такомиллаштирилган даво таркибида альфа токоферол ацетат 1 таблеткадан (400 мг) кунига 2 марта; IIb – 32 нафар бемор фақатгина стандарт терапия олган.

Ишнинг тажрибавий қисмида вазни 120–140 гр., жинсий етилган оқ наслсиз эркак каламушларда тажриба икки қисмда ўтказилган. Ҳар бир қисмда 10-12 тадан ҳайвонлардан фойдаланилган. Назорат гуруҳи сифатида шу ёш ва вазндаги 12 нафар каламушдан фойдаланилган. Каламушларга таркибида кодеин сакловчи кодацет препаратидан тайёрланган эритма қорин ичига юборилди, мазкур препарат жигарда метаболизм йўли билан морфинга айланади. Тажрибанинг биринчи қисмида опиатлар билан ўткир заҳарланиш модели яратилган. Препарат 100 гр. тана вазнига нисбатан 25,0 мг дозада (меъда ичига бир марта) *per os* юборилган. Тажрибанинг иккинчи қисмида опиатлар билан сурункали заҳарланишнинг модели ишлаб чиқилди, шунинг учун кодацет препарати 100 гр. тана вазнига нисбатан 10,0 мг дозада (меъда ичига бир марта) 10 кун давомида юборилган. Препаратни юбориш тўхтатилгандан сўнг учинчи, еттинчи ва ўн тўрттинчи кунда эфир наркози остида ҳайвонлар декапитация йўли билан жонсизлантирилган.

Тадқиқотлардан олинган натижаларга Pentium IV компьютеридаги Microsoft Office Excel 2013 дастурий тўплами ёрдамида ҳамда ўрнатилган статистик ишлов беришдан фойдаланилган ҳолда статистик таҳлил қилинди.

Диссертациянинг **«Опиоидларга патологик мойилликнинг шаклланиши ва динамикасини клиник-психопатологик хусусиятлари»** деб номланган учинчи бобида опиоидларга патологик мойилликнинг шаклланишига преморбид омиллари таъсирини баҳолаш билан беморларни клиник-психопатологик текшириш натижалари, касалликнинг турли босқичларидаги клиник-динамик хусусиятлари ва опиоидларга мос равишда ремиссиянинг ўзига хос хусусиятлари тақдим этилган.

Опиоидларга тобеликнинг ривожланишига қадар беморлар ижтимоий атроф-муҳитининг таҳлили шуни кўрсатдики, тўлиқ ижтимоий мослашган оилада тарбия олган беморлар ҳиссаси таққослаш гуруҳида анча кўп (17,3%, $P<0,01$), асосий гуруҳда эса бу омил учраши анча кам бўлган (6,5%). Шу билан бирга, яқин қариндошлар оиласида ҳар нарсага рухсат этилган шароитларда беморларнинг асосий гуруҳида таққослаш гуруҳига қараганда кўпроқ қайд этилган (мос равишда 25,5% ва 17,9% беморларда). Таъкидлаш лозимки, оила обрўси кўча обрўсига нисбатан ҳамроҳ соматик касалликлари билан касалланган опиоидларга қарам беморларда сезиларли даражада юқори бўлган (85,9%, $P<0,001$).

Нотўғри тарбия шароитининг ҳар қандай тури ўсмирни психофаол моддаларни истеъмол қилишга жалб этишнинг хавф омили ҳисобланади. Хусусан, ота-оналарнинг низоли муносабатлари шароитида тарбияланган асосий гуруҳ беморларида опиоидга тобелик кўпроқ қайд этилган (15,8%, $P<0,05$), булар, асосан, ота ёки онанинг ичкиликбозлиги билан боғлиқ бўлган.

Шахснинг преморбид хусусиятлари тобеликнинг шаклланишида муҳим ўрин тутди. Ўтказилган текширувлар шуни кўрсатдики, ўзгарувчан, турғун бўлмаган шахс типи иккала гуруҳда ҳам кўпроқ учраган (мос равишда 34,8 % ва 29,6%), ушбу олинган маълумотлар адабиёт маълумотларига мос келади (И.Н.Пятницкая, 2008). Шу билан бирга, шахснинг конформ типи таққослаш гуруҳида асосий гуруҳга нисбатан (4,9%) қадар кўп учраган (11,8%, $P<0,05$).

Наркотикка тобеликни шакллангунига қадар беморлардаги хулқ атворларининг бузилиши Е.В.Змановская (2004, 2008) таснифи асосида аниқланган. Текширувнинг кўрсатишича, асосий гуруҳдаги 50 (27,2%) шахсда мактаб ёшида агрессив хулқ (майда безорилик, кичик болалар ёки ўзининг тенгқурларига нисбатан зўравонлик, ҳайвонларга нисбатан шафқатсиз муносабат) кузатилган, таққослаш гуруҳида эса мазкур кўрсаткич 1,52 марта кам бўлган (17,9%) ($P<0,05$). Эътибор қаратиш лозимки, аддиктив хулқ-атвор (уйдан ва мактабдан қочиш, сексуал девиациялар, гемблинг) таққослаш гуруҳи беморларига нисбатан (10-6,2%) асосий гуруҳ беморларида кўпроқ учраган (20-10,9%). Умуман олганда, ижтимоий девиациялар опиоидларга қарамлик шаклланишига қадар асосий гуруҳ беморларида таққослаш гуруҳига қараганда сезиларли даражада кўпроқ учраган ($P<0,001$).

Гиёҳвандлик шаклланиши ва кечиши хусусиятларини ўрганиш жараёнида наркотик моддага патологик мойилликнинг ҳамда коморбид соматик патологияси ривожланишининг хавф омиллари таҳлил қилинди. Бундай омиллардан бири психофаол модданинг илк бор истеъмол қилиш ёшидир. Спиртли ичимликларни истеъмол қилишни бошлаши текширилган беморларда 13-15 ёшга тўғри келган ва гуруҳлар орасида деярли фарқлар аниқланмаган. Асосий гуруҳдаги аксарият (34,2%) ва таққослаш гуруҳидаги (32,1%) беморлар биринчи марта спиртли ичимликларни 16–20 ёшда синаб кўрганлар. Беморлар биринчи алкоголь мастлик ҳолатни етарлича тўлиқ баён этадилар. Бунда илк бор алкоголь истеъмол қилиш руҳий ҳолатдаги ўзгаришлар ва эйфория билан бирга кечиб, бу ўз навбатида наркотикка патологик интилишнинг шаклланишида муҳим аҳамиятга эгадир.

Аниқланишича, кўпинча каннабиноидлар (наша, гашиш, марихуана) биринчи наркотик модда сифатида истеъмол қилиниши асосий гуруҳ беморларининг 60,9 ва таққослаш гуруҳи беморларинг 43,2 фоизида аниқланган. Илк бор истеъмол қилиш асосий гуруҳ беморларининг 31,5 фоизида 13–15 ёшга тўғри келган, таққослаш гуруҳида эса бу кўрсаткич кам учраган (17,9%, $P<0,01$). Таққослаш гуруҳида каннабиноидларни ҳеч қачон

истеъмол қилмаган шахслар анча кўп (56,8%), асосий гуруҳда эса бу кўрстакич 39,1 фоизни ташкил қилган.

15

Опиоидларни илк бор истеъмол қилиш иккала гуруҳ беморларида кўпроқ 15–20 ёшда бошланган ва статистик жиҳатдан фарқларга эга бўлмаган (мос равишда 56,5% ва 51,9% асосий ва таққослаш гуруҳларида). Шу билан бирга, 15 ёшгача бўлган шахсларда опиоидлар билан танишиш асосий гуруҳ беморларида кўпроқ учрагани аниқ (мос равишда асосий гуруҳ беморларининг 10,3% ва таққослаш гуруҳи беморларининг 3,7%, $P<0,05$).

Текширув давомида шу нарса аниқландики, наркотикларни истеъмол қилишни бошлашнинг сабаби асосий гуруҳдаги 32 (17,4%) ва таққослаш гуруҳидаги 92 (56,8%) нафар беморда янги ҳис-туйғуларни кидириш, мос равишда гуруҳдан ажралмаслик – 77 (41,8%), 53 (32,7%) ва ички зиддиятни ҳал этиш – 75 (40,8%) ва 17 (10,5%) нафар беморга тегишли. Қайд этиш лозимки, тасодифий компанияда наркотик моддани истеъмол қилиш асосий гуруҳда 2,1 марта кўп учради – гуруҳлар бўйича мос равишда – 52 (28,3%) ва 23 (14,2%) ($P<0,01$).

Опиоидларнинг қабул қилиш усуллари таҳлил қилиш шунини кўрсатдики, бурун орқали (интраназал) қабул қилиш асосий гуруҳи беморларида (27,7%) ва таққослаш гуруҳи беморларда (27,2%) тахминан бир хил бўлган. Чекиш орқали опиоидларни қабул қилиш асосий гуруҳда 47 нафар (25,6%) ва таққослаш гуруҳида 52 нафар (32,1%) беморларда учраган. Шу билан бирга қиёсий таҳлил қилиш асосий гуруҳ беморлари илк бор опиоидларни парентерал усули орқали қабул қилганлигини кўрсатди (58 – 31,5%), таққослаш гуруҳида бу ҳолатлар 2,3 марта кам бўлган (25 – 15,4%, $P<0,001$). Мазкур далил жигарнинг коморбид гемоконтакт касалликлари ривожланишининг (вирусли гепатит В, вирусли гепатит С) хавф омилидир.

Текширилганларнинг наркологик анамнези таҳлили асосий гуруҳда опиоидларни тизимли суъистемол қилиши бошланишининг ўртача $18,7\pm0,8$ ёшни, таққослаш гуруҳида эса – $21,5\pm1,1$ ни ташкил этди ($P<0,05$).

Ҳамроҳ касалликларига чалинган опиоидларга тобе шахслар атрофидагиларининг кўпчилиги гиёҳванд моддани истеъмол қилиши (83 – 45,1%, $P<0,001$) аниқланган. Аксинча ёндош касалликларсиз опиоидларга қарам беморлар атрофида ягона истеъмол қилувчиларнинг анча кўплиги кузатилган (63 – 38,9%, $P<0,001$). Олинган натижаларнинг кўрсатишича, ҳамроҳ соматик касалликлари ва яқин атрофда гиёҳванд шахсларнинг мавжудлиги улар орасидаги ўзаро боғлиқликдан далолат беради. Бу, ўз навбатида, опиоидларга қарам шахслар популяциясида ҳамроҳ соматик патологиясининг тарқалиш механизмларини исботлайди.

Шундай қилиб, касалликнинг шаклланиши ва кечишига ҳамда коморбид соматик патологиянинг юзага келишида ёқимли кечинмалар ва ҳис-туйғулар билан кечадиган биринчи наркотик мастлик ҳолати, психофаол моддаларни илк бор истеъмол қилиш ёши, қабул қилиш усули жиддий таъсир

кўрсата олиши аниқланган. Қайд этиш жоизки, наркотикка патологик мойилликнинг шаклланишида ижтимоий-психологик омиллар катта аҳамиятга эгадир.

Опиоидларга қарамликнинг клиник-динамик хусусиятларини таҳлил қилиш жараёнида ҳамроҳ сурункали вирусли гепатит В ва С касалликлари

16

бор гиёҳванд беморларда опийли абстинент синдроми, гиёҳванд моддага патологик мойилликнинг даражаси таққослаш гуруҳидаги беморлар билан солиштирилган.

Текширувдан ўтган гиёҳванд беморларда клиник манзарасининг хусусиятларидан бири абстинент синдромининг ривожланишидир, у турли ҳолатларни ўзида мужассам қилади. ОАСнинг психопатологик, алгик, диссомник ва соматовегетатив бузилишлари текширилган беморларда қайд этилган, бироқ гуруҳлар орасида фарқланишлар аниқланган. Чунончи, асосий гуруҳ беморларида соматовегетатив бузилишлар $2,1 \pm 0,08$ баллни ташкил этган, таққослаш гуруҳида эса бу бузилишлар ёрқинроқ намоён бўлган – $2,7 \pm 0,06$ ҳамда ёш оқиши, ринорея, гипергидроз билан кечган. Кўрсатилган симптомлар асосий гуруҳ беморларига қараганда (30 нафар – 16,3 %) таққослаш гуруҳи беморларида кўпроқ учраган (56 нафар – 34,6 %, $P < 0,001$). Алгик бузилишлар даражасини таҳлил қилиш асосий гуруҳ беморларида яққол намоён бўлганини кўрсатди (асосий гуруҳ беморларида $2,9 \pm 0,05$ балл ва таққослаш гуруҳи беморларида $1,9 \pm 0,08$ балл, $P < 0,001$). Бундан ташқари, таққослаш гуруҳида мушаклардаги ноқулайлик 104 (64,2 %) ҳолларда асосий гуруҳ беморларида эса – 100 % ҳолларда кузатилган. Аффектив бузилишлар асосий гуруҳ беморларида таққослаш гуруҳига кўра, деярли икки баробар кучли эди ($2,8 \pm 0,05$ и $1,6 \pm 0,08$; $P < 0,001$). Таъкидлаш лозимки, хавотирлик белгиси асосий гуруҳ 90 (48,9%) нафар беморларида таққослаш гуруҳи беморларига нисбатан (35 нафар – 21,6 %) кўпроқ учраган ($P < 0,05$). Эмоционал лабиллик иккала гуруҳда тахминан бир хил намоён бўлган (асосий гуруҳ беморлари 26 нафар (14,1%) ва таққослаш гуруҳи беморлари 32 нафар (19,8%)). Уйқу бузилишлари барча беморларида кузатилган, бироқ асосий гуруҳ беморларида ёрқинроқ ифодаланган (мос равишда $2,7 \pm 0,05$ и $2,3 \pm 0,07$; $P < 0,001$). Биз асосий гуруҳ беморларида абстинент синдромининг оғир даражаси таққослаш гуруҳидагига қараганда 1,4 марта кўпроқ учрашини кўрсатдик ($P < 0,001$). Чунончи, абстинент синдромнинг оғирлик даражасининг ифодаланганлигини текширганимизда ҳамроҳ сурункали вирусли гепатит В ва С касалликларига чалинган беморларнинг 40 нафарида (21,7%) ўрта оғирлик даражаси, оғир даражаси 144 нафар (78,3%) беморларда аниқладик.

Постабстинент даврда текширувдан ўтган барча гиёҳвандларда наркотикларга патологик мойилликнинг идеатор, аффектив, ҳулқ-атвор ва уйқу бузилишлари қайд этилган. Ҳамроҳ сурункали вирусли гепатит В ва С касалликларига чалинган асосий гуруҳ беморларида гиёҳванд моддага патологик мойиллик ифодаланган ўзгаришлари таққослаш гуруҳига нисбатан

кўпроқ кузатилган. Бинобарин, наркотикка патологик мойиллик синдромида умумий балл асосий гуруҳ беморларида $15,3 \pm 0,3$ ва таққослаш гуруҳи беморларида $12,9 \pm 0,1$ баллни ташкил қилди, бу эса наркотикларга патологик мойилликнинг оғир даражасидан далолат беради. Идеатор компонент асосий гуруҳ беморларида кўпроқ намоён бўлиб $2,7 \pm 0,1$ ва таққослаш гуруҳи беморларида $1,8 \pm 0,1$ баллни ташкил этди ($P < 0,001$). Аффектив компонент мос равишда $8,4 \pm 0,1$ ва $7,3 \pm 0,1$ балл бўлди. Хулқ-атвор компоненти

17

коморбид патологияси бор гиёҳвандларда $2,1 \pm 0,1$ ва таққослаш гуруҳи беморларида $1,8 \pm 0,1$ балл қайд этилди. Уйку бузилишлари иккала гуруҳда фарқ қилмади ва тегишлича $2,1 \pm 0,1$ ва $2,0 \pm 0,1$ баллни ташкил этди.

Наркотикка патологик мойилликнинг оғирлик даражасини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, ўрта даражадаги наркотикка патологик мойиллик асосий гуруҳ $60,9\%$ ва таққослаш гуруҳининг $87,7\%$ беморларида кузатилган. Таъкидлаш лозимки, наркотикка патологик мойилликнинг оғир даражали кечиши асосий гуруҳ беморларида таққослаш гуруҳига нисбатан юқорироқ қайд этилган (мос тарзда $36,9\%$ ва $8,6\%$, $P < 0,001$).

Ремиссиянинг шаклланиши постабстинет ҳолатдан сўнг юзага келади. 93 нафар гиёҳвандни (46 нафар асосий гуруҳ ва 47 нафар таққослаш гуруҳ беморлари) катамнестик ўрганиш шуни кўрсатдики, $23,6\%$ ҳолатда (22 нафар бемор) ремиссия умуман қайд этилмаган. Беморларни озодликдан маҳрум қилиш жойларида бўлиши билан боғлиқ ремиссиялар 12 ($12,9\%$) нафар беморда кузатилган. Терапевтик ремиссиялар 59 ($63,4\%$) нафар беморда қайд этилган. Ўтказилган тадқиқотларнинг кўрсатишича, 12 ойдан кўп бўлган касаллик ремиссияси таққослаш гуруҳида 2,1 марта кўпроқ кузатилди. Яна шу ҳолатни қайд этиш лозимки, ремиссия тури иккиламчи аддиктив бузилишларнинг характери ва оғирлиги билан белгиланади. Алкоголни ремиссияда бир-бир истеъмол қилган шахслар асосий гуруҳда 10 ($37,0\%$) нафар бемор, таққослаш гуруҳида – 15 ($46,9\%$) нафарни ташкил этди. Афтидан, бу ҳамроҳ сурункали вирусли В ва С гепатитларнинг мавжудлиги билан боғлиқ. Ремиссия вақтида опиатлар (героин) истеъмол қилган беморлар – асосий гуруҳда 6 ($22,2\%$) ва таққослаш гуруҳида – 5 ($15,6\%$) нафар беморни ташкил этди. Мазкур беморларда ремиссиянинг шаклланиши анча қийинчиликлар билан кечди, шаклланган ремиссиялар эса беқарорлиги билан фарқ қилди ва 6 ойдан ошмади. Вақти-вақти билан гашиш ёки наша қабул қилиш асосий гуруҳдаги 3 ($11,1\%$) ва таққослаш гуруҳидаги 2 ($6,2\%$) нафар беморда аниқланган. Кўрсатилган маълумотларга кўра, 41 ($69,5\%$) нафар беморларда терапевтик ремиссияда турли психофаол моддалар бир бир истеъмол қилиши кузатилган. Шундай қилиб, терапевтик ремиссияда иккиламчи аддиктив бузилишларнинг мавжудлиги ремиссиянинг давомийлиги ва сифатига таъсир қилувчи нохуш омил ҳисобланади.

Диссертациянинг **«Опиоидларни истеъмол қилишда шахс бузилишларининг мотивацион хусусиятлари»** деб номланган тўрттинчи бобида опиоидларга боғлиқ равишда ҳамроҳ соматик касалликларнинг

шахсият хусусиятларига таъсирини ўрганиш натижалари, шунингдек, опиоидларга тобе шахсларда мослашув имкониятларининг ижтимоий психологик тавсифи келтирилган ҳамда опиоидларга тобеликни клиник кўрсаткичлари ва шахснинг айрим психологик хусусиятларига боғлиқ ҳолда корреляцион таҳлили ўтказилган. Опиоидларга тобе 68 нафар асосий гуруҳ ва 64 нафар таққослаш гуруҳи беморларида қисқартирилган кўп омилли шахс хусусиятларини ўрганиш (Mini-Mult) ва субъектив назорат даражаси (Д.Роттер) сўровномаси натижалари таҳлил қилинган.

18

Опиоидларга тобе шахсларни Mini-Mult сўровномаси ёрдамида текшириш натижалари бўйича энг юқори қийматлар саккизинчи шкала (шизоидлик) бўйича кузатилган. Асосий гуруҳ беморларида шизоидлик шкаласи бўйича балл – $106,2 \pm 8,9$, таққослаш гуруҳида эса – $80,2 \pm 6,9$ га тенг бўлган. Бунда аутизацияни таққослаш гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 1,3 ($P < 0,05$) марта юқорилиги аниқланган. Сўровнома муаллифларининг қайд этишича, шизоидлик шкаласи бўйича юқори кўрсаткичларга эга бўлган шахслар учун яккаланиш, самарасизлик, сексуал муаммолар ташвиши, кўркув, уйқусизлик, тез чарчаш, ҳолсизлик каби хусусиятлар хос. Асосий гуруҳда истерия шкаласини баҳолаш таққослаш гуруҳидаги $63,9 \pm 2,7$ баллга қарши ўртача $56,6 \pm 2,2$ баллни ташкил этган. Бу эса таққослаш гуруҳидаги мазкур кўрсаткичларга нисбатан анча паст ($P < 0,05$). Олинган маълумотларга кўра намойишкороналик, эгоцентризм, экзальтирлик, инфантиллик, стрессларга турғунсизлик каби истерик хусусиятлар текширувдан ўтган беморлар учун хосдир. Таъкидлаш жоизки, ушбу беморларда ҳаёт меъёрларига мослашиш ва атроф-муҳитни англаш қобилиятида қийинчиликлар, адекват ҳиссий сезгиларнинг бузилиши, эксцентрик хислатлари қайд этилган. Психопатия шкаласи бўйича балларнинг кўтарилиши (70 Т ва юқори) асосий гуруҳда – $77,9 \pm 4,6$ балл ва таққослаш гуруҳида – $70,9 \pm 4,1$ балл шахслараро алоқа ва муносабатларнинг қийинлашуви, ижтимоий мослашувнинг бузилиши, кучли зўриқишдан далолат беради. Текширилган гуруҳ беморларининг шахс хусусиятларини таҳлил қилиш натижасида тажанглик ва ўзини тута билмаслик, инсоний ҳуқ меъёрларига амал қилмаслик каби қирралар аниқланган. Паранойя шкаласи бўйича асосий гуруҳда кўрсаткичларнинг ошиши аниқланган, айнан, ҳамроҳ соматик касалликлари билан касалланган беморларда кўрсаткичлар $69,0 \pm 5,2$ баллга тенг бўлган. Улар учун ташвишланиш, ҳар нарсани ўзига олиш, васвасага мойиллик каби шахс тавсифлари ва натижада мазкур хусусиятлар туфайли ҳуқнинг бузилиши ҳослиги аниқланган. Таққослаш гуруҳи беморларида мазкур кўрсаткичлар $65,9 \pm 3,7$ баллни ташкил қилган.

Нафақат сўровнома алоҳида кўрсаткичларининг қийматлари, балки шкалалар бўйича мазкур кўрсаткичларнинг қўшилиши муҳим диагностик аҳамиятга эга. Хусусан, саккизинчи (шизоидлик) ва олтинчи (паранойя) шкалалари бўйича юқори кўрсаткичларнинг кузатилиши асосий гуруҳ

беморларида дисфория, юқори шубҳалилик, кек сақлаш, қайсарликка мойилликни аниқлади. Тез-тез бўладиган зиддиятлар натижасида улар дамдуз бўлиб қолади. Шу билан бирга, ўзаро муносабатларнинг бузилиши, ҳаётий қийинчиликлар ва эмоционал зиддиятларда атрофдагиларни айблаш уларга хосдир.

Шундай қилиб, опиоидларга тобе ҳамроҳ касалликлари билан касалланган беморларда сўровнома кўрсаткичларига тавсиф бера туриб, мазкур беморлар гуруҳида таққослаш гуруҳидагига нисбатан мослашувчанликнинг яққол бузилиши, бегоналашуви ва жамиятга қарши хулқ-атвори, шубҳаланувчанлик, салбий вазиятлардан чиқиш қобилияти

19

суствлиги, айбни атрофдагиларга юклашга мойиллиги ҳақида сўз юритиш мумкин.

Шахснинг муҳим психологик тавсифларидан бири бировга боғлиқ эмаслик, мустақиллик ва ўз мақсадига эришишда фаоллик даражаси, ўз ўзини ҳурмат қилиш, бошқариш, шахс етуклиги билан содир бўлаётган ҳодисаларга шахсий жавобгарлик ҳиссининг ривожланиши ҳисобланади. Субъектив назорат даражаси (СНД) таҳлили бўйича асосий гуруҳ беморларида барча шкалалар бўйича экстерналликнинг устунлик қилиши аниқланган, таққослаш гуруҳида эса назоратнинг интерналлик тури қуйидаги шкалалари бўйича аниқланган: $I_{\text{ю}}=5,6\pm0,2$ (юксалишлардаги интерналлик); $I_{\text{ом}}=5,9\pm0,2$ (оилавий муносабатлардаги интерналлик); $I_{\text{с}}=5,8\pm0,2$ (саломатлик ва касалликка нисбатан интерналлик). Бу эса беморларнинг ўз муносабатларини назорат қилиш ва наркотик воситаларни қабул қилишдан бош тортишга мотивациянинг мавжудлигидан далолат беради. Қайд этиш жоизки, опиоидларга тобе ҳамроҳ сурункали вирусли гепатит В ва С касалликлари билан касалланган беморлар гуруҳида умумий интерналлик ($I_{\text{у}}=4,1\pm0,1$), омадсизлик ($I_{\text{о}}=4,2\pm0,1$) ва ишлаб чиқариш муносабатларидаги интерналликнинг ($I_{\text{и}}=4,0\pm0,1$) паст субъектив назорат даражаси қайд этилган. Таққослаш гуруҳида эса юксалишлар ($I_{\text{ю}}=5,6\pm0,2$), саломатлик, касалликка муносабат ($I_{\text{с}}=5,8\pm0,2$) ва шахслараро муносабатларда ($I_{\text{ш}}=5,1\pm0,2$) ўртача субъектив назорат даражаси қайд этилган. Келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, опиоидларга тобе ҳамроҳ касалликлари билан касалланган гуруҳ беморларида таққослаш гуруҳидагига қараганда экстерналлик хислатлари қайд этилган. Наркотиклар истеъмоли натижасида ушбу беморларда ожизлик, ғамхўрликка муҳтожлик, ўзгалар фикрининг измида бўлиш, мослашувнинг пасайиши, қийинчиликлардан кўрқиш каби хислатлари шаклланган. Таққослаш гуруҳидаги беморларга СНДнинг ўртача кўрсаткичлари ҳаёт сифати билан нисбатан қониққанлиги тўғрисида далолат беради. Умуман айтганда, улар ички истак-хоҳишларига амал қилиб вазиятга боғлиқ ҳолда интерналлик ёки экстерналлик хислатларини кўрсатишади. Олинган натижалар локус назорат шахснинг интегратив тавсифи, интернал локус назорати эса психосоциал мослашувни шаклланишида муҳим аҳамиятлилигини кўрсатди.

Юқорида қайд этилганлардан келиб чиққан ҳолда, биз опиоидларга тобеликнинг клиник кўрсаткичлари, беморнинг ёши, касалликнинг давомийлиги, ҳамроҳ соматик касалликлари мавжудлиги ва шахснинг психологик тавсифлари билан корреляцион таҳлилини ўтказдик. Мазкур йўналишда ўтказилган тадқиқотлар асосий гуруҳ беморларда касалликнинг бир йилдан ортиқ давомийлиги Mini-Mult сўровномасининг ипохондрия шкаласи билан ($r=0,89$; $P<0,001$) кучли ижобий алоқа борлигини кўрсатди. Шу билан бирга, саккизинчи шизоидлик шкаласида бемор ёши ($r=0,57$) ҳамда касалликнинг давомийлиги ($r=0,62$) орасида ўртача корреляцион алоқа мавжуд. Қайд этиш лозимки, асосий гуруҳда касалликнинг бир йилдан ортиқ давомийлиги 91,3%, таққослаш гуруҳида 87,6% ҳолларда

20

учраган. Шу билан бирга асосий ва таққослаш гуруҳи беморларининг ўртача ёши айнан ўхшашлиги қайд этилган ва $32,7\pm0,54$ и $32,5\pm0,53$ ёшни ташкил қилган. Аҳамият бериш лозимки, касалликнинг бир йилдан ортиқ давомийлиги токсик-инфекцион гепатит ривожланишининг хавф омили ҳисобланади. Шахсият бузилишлари кўрсаткичлари ва касалликнинг давомийлиги орасида коррелятив алоқалари жигарнинг ҳамроҳ касалликларининг опиоидларга тобеликни кечишига таъсирининг миқдорий акс эттиришидир. Асосий гуруҳ беморларида СНД сўровномасининг кўрсаткичлари ҳамда бемор ёши ва касалликнинг давомийлиги орасида ўртача салбий корреляцион алоқа мавжудлиги аниқланган. Хусусан, касаллик давомийлиги ва Иу, Ии ва Ис кўрсаткичлари билан корреляцияланди: $r=-0,63$, $r=-0,6$ ва $r=-0,52$, яъни касаллик давомийлиги қанчалик кўп бўлса, субъектив назорат даражаси шунча пасаяди. Олинган натижалар субъектив назорат даражасининг ўзгаришида шахснинг чуқур бузилишлари ҳамда ҳамроҳ сурункали токсик-инфекцион гепатит мавжудлиги билан боғлиқ касаллик давомийлиги муҳим роль ўйнашидан далолат беради.

Биз, шунингдек, наркотикка патологик мойилликнинг кўрсаткичлари, айниқса аффектив бузилишлар ва бемор ёши орасидаги ўзаро алоқаларни таҳлил қилиш натижасида улар орасида ўртача ижобий алоқа ($r=0,57$; $P<0,001$), касаллик давомийлиги билан эса кучсиз ижобий алоқани аниқладик. Шу билан бирга, касаллик давомийлиги ва хулқ-атвор бузилишлари билан ижобий корреляцион алоқанинг мавжудлиги кузатилди ($r=0,52$; $P<0,001$).

Олинган маълумотларга кўра опиоидларга тобеликда клиник кечиши ва шахс бузилишларига жигарнинг ҳамроҳ соматик касалликлари қўшилиши билан боғлиқ бўлган касаллик давомийлигининг таъсири аҳамиятлидир.

Диссертациянинг «**Опиоидларга тобе беморларда оксидланиш стресс хусусиятлари**» деб номланган бешинчи бобида опиоидларга тобелик патогенезида оксидланиш стресс (ОС) аҳамиятини ўрганиш натижалари келтирилган. Липидлар пероксидланиш жараёнининг жадаллигини баҳолаш мақсадида опиоидларга қарам 52 нафар беморларнинг қон зардобиди МДА, ЎМП, каталаза миқдори аниқланган. Биокимёвий текширувлар ўтказиш учун

қуйидаги клиник гуруҳлар шакллантирилди: асосий гуруҳ – сурункали вирусли гепатит В ва С билан опиоидларга тобе 25 бемор; таққослаш гуруҳи – ҳамроҳ касалликларсиз опиоидларга тобе 27 бемор. 12 нафар клиник соғлом шахслар назорат гуруҳини ташкил қилган.

Липидлар пероксидланиши кўрсаткичларининг таҳлили шуни кўрсатдики, фаол кислород шакллари (ФКШ) нинг ишлаб чиқарилиши жадаллигининг кучайиши жигарнинг ҳамроҳ касалликнинг таъсири билан боғлиқлиги қайд этилган.

Олинган натижалар шуни кўрсатдики, таққослаш гуруҳидаги беморларда каталаза фаоллигининг назорат гуруҳига нисбатан 1,5 ($P<0,001$)

21

марта пасайиши билан ЎМПнинг 3 ($P<0,001$) марта ортиши, МДАнинг 2,6 ($P<0,001$) мартага ортиши қайд этилган (1-жадвал).

1-жадвал

Опиоидларга тобе беморлар қонидаги фаол кислород шакллари нинг жадаллашуви

Беморлар гуруҳи	МДА, нмоль /мг оксил	ЎМП, УЕ/мг оксил	Каталаза, ммоль H_2O_2 / млн. эрит· мин
Назорат (n=12)	0,51±0,09	0,021±0,001	40,1±1,7
Таққослаш (n=27)	1,3±0,10***	0,063±0,009***	26,9±1,1***
Асосий (n=25)	2,6±0,13***^^	0,109±0,012***^^	11,6±0,9***^^

Изоҳ: * - назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқлари (** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$), ^ - таққослаш гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқлари (^^ - $P<0,01$, ^^ - $P<0,001$)

Аксинча асосий гуруҳда соғлом кишилар кўрсаткичларига нисбатан каталаза фаоллиги 3,5 ($P<0,001$) марта пасайди, МДА ва ЎМП миқдори эса мос равишда 5,0 ва 5,5 ($P<0,001$) марта ошди. Бинобарин, асосий гуруҳ беморларида қон зардобидидаги ФКШ ишлаб чиқарилишининг кучайиши таққослаш гуруҳидагига қараганда кўпроқ қайд этилган.

Олинган натижалар опиоидларга тобеликда ҳамроҳ жигар зарарланишининг қондаги оксидланиш стрессига таъсиридан далолат беради. Жигарнинг зарарланиши клиник жиҳатдан кучсиз намоён бўлади, бироқ у организмнинг антиоксидант қуввати ва жигардаги антиоксидантлар депоси камайганда ривожланадиган тизимли ОС гепатоцитлар (эхтимол, холангиоцитлар, Купфер ҳужайралари)нинг функционал зарарланиши тўғрисида маълумот беради.

Таъкидлаш жоизки, липид пероксидланиш жараёнининг кечиши абстинент синдром давомийлиги ва оғирлиги билан боғлиқ бўлиб, у корреляцион таҳлил билан исботланган. Абстинент синдром кечишини таҳлил қилиш натижасида абстиненция давомийлиги ЎМП миқдори билан ўртача корреляцион алоқа ($r=0,56$, $P<0,001$), қондаги каталаза фаоллиги билан салбий корреляцион алоқа ($r=-0,66$, $P<0,001$) мавжудлиги аниқланган. Абстинент синдромининг оғирлиги ҳам қондаги МДА миқдори билан корреляцияланди ($r=0,64$, $P<0,001$).

Шундай қилиб, опиоидлар истеъмол қилувчи гиёҳвандларда гомеостаз биокимёвий бузилишларининг ўзига хослиги қондаги ФКШ кучли жадаллашуви ҳисобланади, бунинг натижасида эса макромолекулалар парчаланиши натижасида моддаларнинг тўпланиши туфайли эндотоксемиянинг ривожланиши кузатилади. Шунинг қайд этиб ўтиш лозимки, опиоидлар истеъмол қилувчи беморларда антиоксидант тизими ҳолатини текшириш натижалари антиоксидант ҳимоя ферментатив бўғинининг

22

заифлашуви ва мазкур тоифадаги беморларни даволаш учун антиоксидант хусусиятга эга дори воситаларини киритиш заруратидан далолат беради. Диссертациянинг «**Опиатлар билан экспериментал заҳарланишда ҳужайра ости жигар фракциялари, юрак тўқималарида фаол кислород шакллариининг жадаллиги**» деб номланган олтинчи бобда тадқиқот объекти ва предметига мувофиқ ҳолда каламушларнинг ўткир ва сурункали экспериментал опиатлар билан заҳарланишда липид пероксидланиши хусусиятлари чуқур ўрганилиб, унда митохондриял (Мх) ва микросомал (Мс) жигар фракциялари ҳамда юрак тўқималарида кечадиган ФКШнинг жадаллигига ва унинг патогенетик аҳамиятига алоҳида эътибор қаратилган. Тажриба жараёнида Мх ва Мс жигар фракциялари ҳамда юрак тўқималаридаги ўткир заҳарланишнинг липидлар пероксидланиши жараёнининг натижалари сурункали экспериментал заҳарланиш натижалари билан солиштирилган.

Ўткир ва сурункали заҳарланиш моделларида митохондриял жигар фракциялардаги МДА ва каталаза миқдорини текшириш натижалари 2-жадвалда келтирилган.

2-жадвал

Тажрибада ўткир ва сурункали заҳарланишдаги митохондриял жигар фракциялардаги оксидланиш жараёнининг жадаллиги

Кўрсаткичлар	МДА, нмоль /мг оксилга*мин		Каталаза, ммоль H_2O_2 / мг оксилга*мин	
Назорат	5,11±0,10		62,4±1,1	
Тажриба	1 қисм	2 қисм	1 қисм	2 қисм
3 кун	6,25±0,11***	8,4±0,07***	60,1±1,6	52,7±0,9***

7 кун	5,23±0,13	7,1±0,09***	62,3±0,9	53,6±0,9***
14 кун	4,92±0,12^^^	5,9±0,08***^^^	64,3±1,4	55,6±0,6***^

Изоҳ: * - фарқлар назорат гуруҳига нисбатан аҳамиятли (*** - $P<0,001$), ^ - фарқлар 3 кунлик маълумотларга нисбатан аҳамиятли (^^^ - $P<0,001$)

Олинган натижаларнинг кўрсатишича, тажрибанинг биринчи қисмида жигар Мх фракциясида МДАнинг миқдори назорат гуруҳига нисбатан заҳарланишнинг 3-чи кунда 1,22 ($P<0,001$) марта сезиларли ошган.

Тажрибанинг иккинчи қисмида жигарнинг Мх фракциясида оксидланиш стрессининг жадаллиги наркотик қабул қилиш тўхтатилгандан сўнг кучайган. Хусусан, Мх фракцияда МДАнинг миқдори тажрибанинг 3-кунда назоратга нисбатан 1,7 ($P<0,001$) марта юқори бўлиб, еттинчи кунга келиб бирмунча пасайди. Шу билан бирга сурункали заҳарланишнинг 14-кунга МДАнинг миқдори назорат гуруҳига нисбатан 1,2 ($P<0,001$) марта юқориликча қолди. Жигарнинг Мх фракциясида каталазанинг фаоллиги тажриба давомида анча пасайди ($P<0,001$).

Жигарнинг Мс фракцияларда липидлар пероксидланиши жадаллигини аниқлаш натижасида ўткир ва сурункали заҳарланишда МДА миқдори сезиларли даражада ошган ва тажрибанинг иккинчи қисмида яққол намоён бўлган. Хусусан, экспериментал ўткир заҳарланишда МДАнинг миқдори

23

назорат гуруҳига нисбатан учинчи, еттинчи ва ўн тўрттинчи кунларида мос равишда 2,9 ($P<0,05$), 2,5 ($P<0,05$) ва 2,0 ($P<0,05$) марта ошган. Сурункали заҳарланишнинг учинчи кунда МДАнинг миқдори назорат гуруҳига нисбатан 6,4 ($P<0,001$) марта сезиларли даражада ошган ва еттинчи ҳамда ўн тўрттинчи кунга мос равишда 5,4 ($P<0,001$) ва 4,6 ($P<0,001$) марта юқориликча қайд этилган.

Олинган маълумотлар жигарнинг Мс фракцияларида ФКШнинг юқори жадаллигидан далолат беради ва, афтидан, бу эндоплазматик тўрдаги синтез жараёнларининг бузилишига сабаб бўлади.

Мазкур жараён оксил молекулаларининг парчаланишида ҳам намоён бўлиб, ЎМПнинг миқдори сезиларли ошишига олиб келган. Тажрибанинг иккинчи қисмида ЎМП миқдорининг анча юқорилиги аниқланган: тажрибанинг учинчи, еттинчи ва ўн тўрттинчи кунларида назоратга нисбатан мос равишда 2,5; 2,2 ва 1,6 марта ошган. Тажрибанинг биринчи қисмида эса жигарнинг Мс фракциясида ЎМПнинг миқдори учинчи, еттинчи ва ўн тўрттинчи кунларида мос равишда 1,7; 1,6 ва 1,2 марта юқори бўлган.

Тажрибанинг нафақат биринчи, балки иккинчи қисмида ҳам жигарнинг Мс фракциясида каталаза фаоллиги ишонарли ошди. Бироқ ўткир заҳарланишдан кейин динамикада 14-чи кунга келиб фермент фаоллигининг пасайиши аниқланди, сурункали заҳарланишдан сўнг абстиненция даврида

эса тажриба давомида каталаза фаоллиги юқори даражада бўлиб, учинчи, еттинчи ва ўн тўрттинчи кунларида деярли фаркланмади.

Олинган маълумотларнинг таҳлили шуни кўрсатдики, опиоидларга тобеликни моделлаштириш жараёнида микросомал деструктив жараёнлар антиоксидант тизимининг зўриқиши билан белгиланган. Шу билан бирга ФКШ ва липопероксидланиш ҳамда оксиллар парчаланишининг молекуляр маҳсулотлари опиоидлар ва бошқа ксенобиотикларнинг катаболизмида иштирок этувчи микросомал монооксигеназли тизими ферментлари фаоллигига ножўя таъсир этиши мумкин.

Шундай қилиб, тажрибада жигар Мх ва Мс фракцияларида кузатиладиган пероксидланиш жараёнининг кўрсаткичларига тавсиф бера туриб, Мс фракциясида оксидланиш жараёни Мх фракциясидагига нисбатан яққол ифодаланганлиги, у ўз навбатида протеолиз ва ЎМП миқдорининг тўпланиши билан бирга мембранодеструктив жараёнларнинг ривожланиши ҳақида сўз юритиш мумкин.

Юрак тўқималарида оксидланиш кўрсаткичларини таҳлил қилиш жараёнида тажрибада ўткир ва сурункали оксилларнинг парчаланиши ва ЎМПнинг тўпланиши кечроқ, еттинчи кунда, МДА миқдорининг кўпайиши чўққисидан (учинчи кунда) кейин амалга ошиши қайд этилган. ЎМПнинг юрак тўқимасида кечроқ кўпайиши ФКШнинг оксил макромолекулалари парчаланишида триггер вазифасини бажаришидан далолат беради ва оксидланиш жараёни тикланишидан кейин ҳам давомий эндотоксикоз ривожланишига сабаб бўлиши мумкин. Опиатларнинг юқори наркоген ва токсик таъсирида давомий оксидланиш жараёнини ҳисобга олган ҳолда жигарда депо ҳосил қилиш имкониятига эга бўлган ёғда эрувчи

24

антиоксидантларга эътибор қаратиш мумкин. Дастлабки босқичда антиоксидантларни қўллаш юрак оксилларининг парчаланишини юзага келишида ФКШнинг триггерлик ролини бартараф этиш учун зарур.

Диссертациянинг «**Опиоидларга тобе беморларда терапевтик услубларни такомиллаштириш**» деб номланган еттинчи бобида клиник психопатологик кўрсаткичларнинг динамикасини аниқлаш, шунингдек, экспериментал ҳамда липидлар пероксидланиши кўрсаткичларига асосланган ҳолда гиёҳвандлик касаллигига чалинган беморларда стандарт ва такомиллаштирилган даволаш услубларининг солиштирма таҳлил қилиниши кўрсатиб берилган.

Опиатлар билан ўткир ва сурункали заҳарланишда аниқланган патобиокимёвий бузилишларни, шунингдек, гиёҳвандлар қонида тизимли ОС мавжудлигини эътиборга олиб, стандарт терапевтик ёндашувлар қуйидагича такомиллаштирилган: антиоксидантлар ёрдамида метаболик жараёнларга таъсир қилиш йўли билан патогенетик терапия киритилган, мавжуд даволаш стандартлари доирасида психотроп воситаларни тайинлашга индивидуал ёндашувлар қўлланилган. Опиоидларга тобе шахсларда ҳам стандарт, ҳам такомиллаштирилган даволаш натижасида психопатологик бузилишларнинг

ифодаланганлиги пасайди. Бироқ такомиллаштирилган даво қўлланилганда бузилишлар редукциясининг самарадорлиги кучлироқ бўлди. Ҳамроҳ сурункали вирусли В ва С гепатитлари билан оғриган беморлар (Iб гуруҳча)да стандарт терапия психопатологик бузилишларнинг 1,7 мартага камайишини, диссомник, алгик ва соматовегетатив бузилишларнинг бирмунча пасайишини таъминлади.

Асосий гуруҳда такомиллаштирилган даволашни ўтказишда ОАС клиник кўринишларининг динамик таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, даволашнинг тўртинчи кунига келиб даволашгача бўлган кўрсаткичларга мос равишда психопатологик бузилишларнинг камайиши – 2,3 ($P<0,05$) марта, алгик – 2,3 ($P<0,001$) марта, диссомник – 1,9 ($P<0,001$) марта, соматовегетатив – 2,0 ($P<0,001$) марта кузатилди. IIб гуруҳча беморларида стандарт терапияни ўтказиш давомида стационар даволашнинг 4-кунига келиб даволашгача бўлган кўрсаткичларга нисбатан ОАС психопатологик бузилишларининг ифодаланганлиги 1,4 ($P<0,001$) марта, алгик – 1,5 ($P<0,001$) марта, диссомник – 1,4 ($P<0,001$) марта, соматовегетатив – 1,3 ($P<0,001$) марта камайди. Таққослаш гуруҳида психопатологик бузилишлар такомиллаштирилган терапиянинг 4-кунига келиб даволашгача бўлган ва IIб гуруҳлари кўрсаткичларига мос равишда – 2,8 ($P<0,001$) ва 1,4 ($P<0,001$) марта, алгик – 1,8 ($P<0,001$) ва 1,6 ($P<0,001$) марта, диссомник – 2,0 ($P<0,001$) ва 2,1 ($P<0,001$) марта, соматовегетатив – 2,6 ($P<0,001$) ва 1,5 ($P<0,001$) марта камайди. Iб гуруҳчанинг опиоидларга тобе беморларда наркотикка патологик мойиллик кўрсаткичлари таҳлили стандарт даволашнинг 20-кунига умумий баллнинг $10,2\pm 1,4$ баллгача пасайишини кўрсатди. Мазкур кўрсаткич ифодаланганлик даражаси ўртача бўлган наркотикка патологик мойилликни сақланганлигидан далолат беради. Даволашгача бўлган қийматларга мос равишда идеатор компонент кўрсаткичлари 2,2 марта, аффектив – 1,7 марта,

25

хулқ-атвор – 2,1 марта, уйқунинг бузилиши – 1,6 марта пасайди. Бироқ беморларда қайд этилган кўрсаткичлар стандарт даво ўтказиш давомида альфа-токоферол ацетатни қўшиш билан такомиллаштирилган даво қабул қилган беморларга нисбатан юқори бўлди. Масалан, такомиллаштирилган терапияни ўтказиш жараёнида наркотикка патологик мойилликнинг умумий балли $8,2\pm 1,4$ гача камайди. Даволашгача бўлган кўрсаткичларга мос равишда идеатор компонент – 2,3 марта, аффектив – 2,0 марта, хулқ-атвор – 2,5 марта, уйқунинг бузилиши кўрсаткичлари – 2,5 марта пасайди. Бундан келиб чиқадики, терапевтик услубларни такомиллаштириш наркотикка патологик мойилликнинг кўрсаткичлари регрессиясида анча самарали бўлди.

IIб гуруҳча беморларида стандарт терапия жараёнида наркотикка патологик мойиллик динамикасининг таҳлили умумий баллнинг $9,2\pm 0,7$ гача сезиларли даражада пасайганлигини кўрсатди, ҳаттоки бу кўрсаткич ҳам ўрта оғирлик даражасидаги патологик мойилликдан далолат беради. Даволашгача бўлган кўрсаткичларга нисбатан мос равишда идеатор компонент – 2,2 марта ($P<0,01$), аффектив – 1,8 ($P<0,05$) марта, хулқ-атвор – 2,1 ($P<0,05$) марта,

диссомник бузилишлар – 1,7 марта камайди.

Яққол кўринадиган ижобий силжишлар ҳамроҳ касалликларсиз, альфа токоферол ацетат қўшилган такомиллаштирилган даво олган IIа гуруҳча беморларида қайд этилган. Масалан, IIа гуруҳча беморларида наркотикка патологик мойилликнинг умумий балли сезиларли пасайди ва $7,2 \pm 0,7$ ($P < 0,001$) ни ташкил қилди, бу мойилликнинг енгил даражасидан далолат беради. Даволашгача бўлган кўрсаткичларга нисбатан идеатор компонент – 2,6 ($P < 0,001$) марта, аффектив – 2,4 ($P < 0,05$) марта, хулқ-атвор – 2,8 ($P < 0,01$), уйқунинг бузилиши – 1,9 ($P < 0,001$) марта камайди.

Шундай қилиб, опиоидларга тобелик синдромини амалга оширилаётган стандарт даволашга қарамай, наркотикка патологик мойиллик оғирлигининг ўрта даражаси билан тавсифланди. Такомиллаштирилган даволашни қўлланилиши постабстинент даврда психопатологик бузилишларнинг юқори даволаш самарадорлигига эришиш имконини берди.

ОС кўрсаткичлари даволаш давомида қиёсий таҳлил қилинганда, стандарт даволаш усулида МДАнинг миқдори ҳамроҳ жигар касалликлари билан беморлар гуруҳида даволашгача бўлган кўрсаткичлардан анча юқори бўлди ва таққослаш гуруҳидаги даволашгача бўлган мазкур кўрсаткичлардан сезиларли даражада фарқ қилмади, бу эса стандарт терапияси ОС кўрсаткичларига нисбатан самарадорсизлигини кўрсатади. Бундан ташқари, ҳамроҳ соматик касалликлари бўлган шахсларда стандарт терапия таъсирида ОС кучайиши таъқиқланди. Даволаш мажмуига альфа-токоферолнинг киритилиши натижасида ҳар иккала гуруҳ беморларида МДА миқдорининг, гарчанд меъёр қийматларига етмаса ҳам, пасайиши аниқланди. Шу нарса эътиборни жалб қиладики, каталаза фаоллиги барча беморларда меъёр даражасигача тикланди ва назорат гуруҳи кўрсаткичларидан статистик фарқланмади. Яна шуни таъкидлаш керакки, МДА, ЎМП ва каталаза кўрсаткичлари бўйича антиоксидант воситани киритиш билан

26

такомиллаштирилган терапия самарадорлигида стандарт терапияга нисбатан фарқ аниқланди.

ХУЛОСА

«Героин гиёҳвандлигининг клиник-патогенетик асослари ва унинг терапевтик услубларини такомиллаштириш (клиник-экспериментал текширув)» мавзусидаги докторлик диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Опиоидларга тобе шахсларда жигарнинг ҳамроҳ соматик касалликлари (сурункали вирусли гепатит В ва С) ривожланишида ижтимоий-психологик омилларидан психофаол моддаларни илк бор истеъмол қилишнинг барвақтлиги (10,3%), тизимли истеъмол қилишни, асосан, парентерал усули орқали эрта бошланиши (31,5%) ҳамда яқин атрофдагиларнинг кўпчилиги (45,1%) гиёҳванд моддаларни истеъмол

қилиши қайд этилди.

2. Ҳамроҳ соматик касалликларига (сурункали вирусли гепатит В ва С) чалинган опиоидларга тобе шахсларда абстинент синдромининг клиникасида психопатологик, алгик, диссомник бузилишлари устунлик қилади (коморбидлик бўлмаган гуруҳдаги 16,3% га қарши 34,6%), бу жараён опий абстинент синдромининг давомийлиги ва оғирлик даражасини оширади.

3. Наркотикка патологик мойилликнинг оғир даражаси ҳамроҳ соматик касалликларига (сурункали вирусли гепатит В ва С) чалинган 36,9% опиоидларга тобе шахсларда, коморбидлик бўлмаган гуруҳдаги 8,6% шахсларда учради. Касалликнинг оғирлиги ва унинг оқибатларида коморбид соматик касалликларнинг аҳамиятга эга эканлигидан далолат беради.

4. Сурункали вирусли гепатит В ва С касалликларига чалинган опиоидларга тобе шахсларга мотивацион хусусиятларидан жисмоний соғлиғи билан боғлиқ хавотирлик ва тушкунлик кайфият фонида ижтимоий мослашувнинг яққол бузилиши хосдир. Коморбид соматик касалликлари билан касалланган опиоидларга тобе шахсларда локус назоратнинг экстерналлиги ва шахсият, ҳиссий-иродавий ҳамда когнитив (билиш) фаолиятларининг етилмаганлиги аниқланиб, уларнинг кўрсаткичлари касаллик давомийлиги билан корреляцияси қайд этилди.

5. Опиоидларга тобеликда жигарнинг ҳамроҳ касалликлари тизимли оксидланиш стрессининг ифодаланиши ва қонда антиоксидланиш тизимининг заифлашуви таъсири қайд этилди. Касалликнинг давомийлиги ва жигарнинг ҳамроҳ зарарланиши таъсирида опиоидларга тобе шахслар қонида фаол кислород шакллари жадаллигининг ортиши малон диальдегиди ва ўрта молекуляр пептидларнинг миқдорини назорат гуруҳига нисбатан кўпайиши ҳамда каталаза миқдорининг камайиши билан ифодаланади. Корреляцион таҳлил ҳамроҳ соматик касалликларига чалинган опиоидларга тобе шахсларда опий абстинент синдромининг давомийлиги ўрта молекуляр пептидлар миқдори кўтарилиши билан ижобий ($r=0,56$) ҳамда каталаза фаоллиги билан салбий ($r=-0,66$) ўзаро алоқасини аниқлади.

27

6. Эндоген антиоксидланиш тизимининг заифлашуви ва оксилларнинг парчаланиши моддалар (ўрта молекуляр пептидлар)нинг тўпланиши фонида тажрибада жигарнинг ҳужайра ости қисмлари ва юрак тўқималарида фаол кислород шакллари узайтирилган жадаллашуви билан намоён бўлган оксидланиш стресси опиоидларга тобеликнинг ривожланиши патогенетик механизмларидан бири ҳисобланади. Юрак тўқималарида оксилларнинг парчаланишида фаол кислород шаклларининг триггер роли аниқланди, бу эса оксидланиш стрессининг компенсациясидан кейин ҳам абстинент синдромининг мураккаблашуви олиб келадиган узоқ муддатли эндотоксикозни ривожланишидан далолат беради.

7. Опиоидларга тобе шахсларда альфа-токоферол ацетат киритилиши билан такомиллаштирилган даволаш услубларининг қўлланилиши

натижасида малон диальдегид миқдорининг пасайиши, каталаза фаоллигининг назорат даражасига тикланиши ҳисобиға оксидланиш стресси ва қоннинг антиоксидант тизими кўрсаткичларига салмоқли таъсир кўрсатади. Даволаш чоралари мажмуасига антиоксидантларни барвақт киритиш зарурати асослаб берилган, бу опий абстинент синдромининг давомийлиги ва наркотикка патологик мойиллик оғирлик даражасини камайтириб, терапиянинг самарадорлигини ошириш имконини беради.

АБДУЛЛАЕВА ВАСИЛА КАРИМБЕКОВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
И ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ
ПРИ ГЕРОИНОВОЙ НАРКОМАНИИ
(клинико-экспериментальное исследование)**

**14.00.18 – Психиатрия и наркология
(медицинские науки)**

АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

ТАШКЕНТ – 2017

29

**Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии
при Кабинете Министров Республики Узбекистана № 30.09.2014/Б2014.5.Тib436**

Докторская диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском

институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский) размещен на веб-странице Научного совета (www.tipme.uz) и информационно-образовательном портале “Ziyonet” по адресу www.ziyonet.uz

Научный консультант: Ходжаева Назира Исламовна,
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: Зражевская Инна Александровна,
доктор медицинских наук (Российская Федерация)

Аграновский Марк Лейзерович,
доктор медицинских наук, профессор

Сабирова Рихси Абдукадировна,
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци (Республика Армения)

Защита диссертации состоится «__» _____ 2017 г. в ____ часов на заседании разового Научного совета 14.07.2016.Tib.19.01 при Ташкентском институте усовершенствования врачей (Адрес: 100007, г.Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул.Паркентская, 51. Тел./факс: (+99871) 268-17-44, e-mail: info@tipme.uz).

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского института усовершенствования врачей (зарегистрирована за № ____) (Адрес: 100007, г.Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул.Паркентская, 51. Тел./факс: (+99871) 268-17-44).

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2017 года.
(реестр протокола рассылки №__ от «__» _____ 2017 года).

Д.М.Сабиров,
председатель Научного совета по присуждению учёной степени доктора наук, доктор медицинских наук, профессор

Н.Н.Убайдуллаева,
учёный секретарь Научного совета по присуждению учёной степени доктора наук, кандидат медицинских наук, доцент

У.Х.Алимов,
председатель научного семинара при Научном совете по присуждению учёной степени доктора наук, доктор медицинских наук, профессор

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Управления ООН по наркотикам и преступности в 2014 году в мире общее число людей, употреблявших наркотики, составило 247 миллионов человек в возрасте от 15 до 64 лет, из которых примерно 10–13 % составляют группу страдающих наркотической зависимостью¹. Кроме того, число потребителей опиатов (опия, морфина и героина) во всем мире составило около 17 миллионов человек, в это число входят 12 миллионов потребителей инъекционных наркотиков. Употребление инъекционных наркотиков существенным образом способствует эпидемии вирусного гепатита В и С повсеместно. Согласно данным «Всемирного доклада ООН о наркотиках за 2016 год» 1,6 миллионов человек, употребляющих наркотики путем инъекций, инфицированы вирусом иммунодефицита человека, 6 миллионов живут с вирусным гепатитом С.

В нашей стране за годы независимости, в результате проведения планомерных мероприятий в системе организации наркологической службы согласно современным требованиям достигнуты положительные изменения в оказании наркологической медицинской помощи по профилактике, диагностике наркомании, лечению и медико-социальной реабилитации наркозависимых лиц. По данным Национального информационно-аналитического центра по контролю за наркотиками Республики Узбекистан в 2015 году показатель первичной заболеваемости наркоманией уменьшился в 1,6 раза.

На мировом уровне большое внимание уделяется изучению роли личностно-биологических, социально-психологических и клиничко психопатологических особенностей, а также различных патофизиологических и биохимических процессов на основе проведения экспериментальных исследований в патогенезе и течении зависимости от опиоидов с коморбидными соматическими заболеваниями с последующей оптимизацией реабилитационных мероприятий. При этом изучение особенностей коморбидной соматической патологии при героиновой наркомании, углубленные исследования патофизиологических изменений и оптимизация терапевтической тактики с целью сокращения рецидивов заболевания и достижения устойчивой ремиссии является актуальным и значимым.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Государственной программой, посвященной «Году здорового ребенка», утвержденной Постановлением Президента Республики Узбекистан № ПП-2133 от 19 февраля 2014 года, Постановлением Президента Республики Узбекистан № ПП-1652 «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения» от 28 ноября 2011 года, Постановлением Государственной комиссии Республики Узбекистан по контролю за наркотиками № 11/11 «О Программе

¹UNODC, United Nations Office on Drugs and Crime World Drug Report 2016// <http://www.unodc.org/wdr2016/>

комплексных мер противодействия злоупотреблению наркотиками и их незаконному обороту на 2011–2015 годы» от 8 августа 2011 года, № 01-14/47-17 «Программе мер противодействия злоупотреблению наркотиками и их незаконному обороту на 2016–2020 годы» от 17 июня 2016 года, а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с направлением развития науки и технологий республики – VI. «Медицина и фармакология».

Обзор международных научных исследований по теме диссертации.²

Научные исследования, направленные на изучение патогенетических аспектов и оптимизации терапевтической тактики при зависимости от опиоидов, осуществляются в ведущих научных центрах и высших образовательных учреждениях, в том числе: National Institute on Drug Abuse (США), Institute of Psychiatry, Psychology&Neuroscience (Англия), Centre for Addiction and Mental Health (Канада), National Centre for Education and Training on Addiction (Австралия), Seoul Alcohol and Drug Treatment Centers (Корея), European Psychiatric Association, Saints Cyril and Methodius University of Skopje (Македония), Национальный научный центр наркологии (Российская Федерация), Республиканский наркологический центр и Ташкентский педиатрический медицинский институт (Узбекистан).

В результате исследований, проведенных по диагностике и лечению героиновой наркомании, получен ряд научных результатов, в том числе: патогенетически обоснованы нейробиологические аспекты и оптимизация терапевтических подходов при героиновой наркомании на биологических образцах *in vitro* и на грызунах *in vivo* (National Institute on Drug Abuse, США); доказано, что при злоупотреблении героином усиливаются процессы перекисного окисления липидов со снижением уровня антиоксидантов в крови пациентов (Saints Cyril and Methodius University of Skopje, Македония), усовершенствованы современные методы диагностики и терапии героиновой наркомании (Institute of Psychiatry, Psychology&Neuroscience, Англия); доказано участие систем γ -аминомасляной кислоты в формировании толерантности и зависимости к наркотику (Национальный научный центр наркологии, Российская Федерация).

В мире по решению проблем клинико-патогенетических аспектов, патофизиологических особенностей и оптимизации терапевтических подходов при героиновой наркомании по ряду приоритетных направлений проводятся научные исследования, в том числе: обоснование взаимосвязи дисбаланса про- и антиоксидантных систем и процесса апоптоза клеток в патогенезе героиновой наркомании; разработка современных методов диагностики для

выявления молекулярно-генетических и патохимических изменений; дальнейшее усовершенствование стандартов диагностики и лечения заболевания с учетом системных окислительных процессов.

Степень изученности проблемы. Исследованиям патогенетических механизмов, оптимизации лечебно-реабилитационных мероприятий при героиновой наркомании посвящены труды многих ученых (Агибалова Т.В., 2015; Бисалиев Р.В., 2013; Patel R. et al., 2015; Zaitso K. et al, 2015; Kampman K., 2015). По данным литературы, доказана роль биологических и генетических факторов в патогенезе героиновой наркомании (Ducci F., 2012; Кибитов А.О., Анохина И.П., 2016; Панченко Л.Ф., 2012). Исследование генетического полиморфизма ключевых ферментов первой и второй фазы системы детоксикации ксенобиотиков у героиновых наркоманов показало связь высокопрогредиентного типа течения заболевания у больных с «быстрым» и «ультрабыстрым» типом инактивации опиатов под действием CYP2D6 (изоформа цитохрома P450) (Magne L., 2010).

В нашей республике научные исследования по проблеме зависимости от опиоидов показали, что личностные особенности больных приводят к срыву ремиссии и рецидивам заболевания, что имеет важное значение при проведении медико-социальной реабилитации, направленной на личностные и характерологические расстройства больных героиновой наркоманией (Турсунходжаева Л.А., Бахрамов Ф.Ш., 2014; Аграновский М.Л., 2014; Шигакова Ф.А., 2015; Ашуров З.Ш., 2016). Однако не учитывается роль патохимических механизмов, лежащие в основе этих явлений, сопутствующей соматической патологии в развитии последствий героиновой наркомании, а также ее влияние на сроки ремиссии и рецидивы заболевания, необходимость применения антиоксидантов в комплексе оптимизированной терапии заболевания.

Согласно стандартам ВОЗ, лечение больных с зависимостью от опиоидов должно включать интегрированные фармакологические и психосоциальные меры вмешательства (WHO, 2009). При этом не уделяется должного внимания применению в терапии зависимости от опиоидов препаратов, стабилизирующих клеточную мембрану и подавляющие процессы активации активных форм кислорода, тем самым, существующие методы терапии не в полной мере затрагивают все этапы патогенеза зависимости от опиоидов (Хасина М.А. и др., 2015; Cunha-Oliveira T. et al., 2013).

Однако нет единого мнения относительно критериев диагностики и лечения зависимости от опиоидов, протекающей с коморбидной соматической патологией, особенностей развития изменений личности, нарушений социальной адаптации, которые в значительной степени снижают качество жизни пациентов. Изучение связи между биохимическими

показателями и клинико-психологическими особенностями проявлений зависимости от опиоидов на основании экспериментальных исследований предполагает возможность прогнозирования тяжести течения заболевания и оптимизации терапевтических подходов. В связи с изложенными выше

33

данными, актуальной проблемой является оптимизация терапевтических подходов при лечении лиц, зависимых от опиоидов, с учетом клинико-патогенетических особенностей заболевания.

Связь темы диссертационной работы с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского педиатрического медицинского института «Клинико-патогенетические и патопсихологические особенности, оптимизация методов ранней диагностики и лечения, профилактика психических и наркологических заболеваний в возрастном аспекте» и в рамках прикладного гранта ИТСС 29-8 «Разработка патогенетической терапии на основании изучения соматических осложнений опиной наркомании в подростковом возрасте». **Целью исследования** является выявление клинико-психопатологических и патохимических аспектов зависимости от опиоидов с последующей оптимизацией терапевтических подходов.

Задачи исследования:

изучить взаимосвязь и значение социально-психологических факторов риска формирования зависимости от опиоидов;

оценить влияние сопутствующей патологии (хронический вирусный гепатит В и С) на клинико-психопатологические нарушения в процессе актуализации патологического влечения к наркотику;

провести анализ клинико-психологических характеристик лиц, зависимых от опиоидов при наличии сопутствующей патологии; определить степень системного окислительного стресса в крови у лиц, зависимых от опиоидов, при наличии сопутствующей патологии; оценить уровень генерации активных форм кислорода и состояние антиоксидантной системы в субклеточных фракциях печени и сердечных тканях при острой и хронической наркотизации опиатами в эксперименте; разработать оптимизированную терапевтическую тактику при зависимости от опиоидов с учетом клинико-психологических и патохимических особенностей течения заболевания.

Объектом исследования явились 346 больных с зависимостью от опиоидов в возрасте от 17 до 56 лет и 74 половозрелых крыс-самцов.

Предмет исследования составляют социально-психологические, анамнестические, клинико-психопатологические характеристики больных с зависимостью от опиоидов, для проведения биохимических исследований сыворотка крови, в эксперименте – митохондриальные и микросомальные фракции печени, гомогенат сердца.

Методы исследования. В исследовании были использованы клинико психопатологический, катamnестический, экспериментально-психологический, биохимические, статистические методы. В экспериментальном исследовании использованы электронная микроскопия и биохимические методы.

34

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующем:

доказана взаимосвязь преморбидных социальных девиаций, наследственной предрасположенности к наркологическим заболеваниям и социально-психологических факторов, способствующих возникновению коморбидной соматической патологии (хронический вирусный гепатит В и С) у лиц, зависимых от опиоидов;

выделены особенности течения опиийного абстинентного синдрома и патологического влечения к наркотику с учетом коморбидной соматической патологии (хронический вирусный гепатит В и С);

доказано влияние сопутствующей патологии печени (хронический вирусный гепатит В и С) на интенсивность системного окислительного стресса и выраженное снижение антиоксидантной системы в крови у лиц, зависимых от опиоидов;

на модели острой и хронической наркотизации определено ключевое звено патогенеза, характеризующееся пролонгированным усилением генерации активных форм кислорода в субклеточных фракциях печени и сердечных тканях на фоне истощения эндогенной антиоксидантной защиты и накопления продуктов деградации белков – среднемолекулярных пептидов в эксперименте;

на основании результатов экспериментального исследования патогенетически обоснована необходимость раннего включения антиоксидантов в комплекс лечебных мероприятий при героиновой наркомании и создания их депо в печени при лечении наркотической зависимости.

Практические результаты исследования заключаются в следующем: обоснована взаимосвязь социально-психологических факторов и закономерностей клинического течения заболевания с коморбидной соматической патологией (хронический вирусный гепатит В и С) у лиц, зависимых от опиоидов;

выделены преобладающие компоненты патологического влечения к наркотику и особенности течения абстинентного синдрома у лиц, зависимых от опиоидов с коморбидной соматической патологией (хронический вирусный гепатит В и С);

определены психологические личностные особенности и направленность мотивационной сферы, интенсивность окислительного стресса у зависимых от опиоидов с коморбидной соматической патологией

(хронический вирусный гепатит В и С);

разработана компьютерная программа для оценки патологического влечения к наркотикам и определения динамики заболевания в процессе лечения;

разработана оптимизация терапевтической тактики при зависимости от опиоидов с коморбидной соматической патологией (хронический вирусный гепатит В и С) с учетом патохимических и психопатологических

35

особенностей абстинентного синдрома и патологического влечения к наркотику.

Достоверность результатов исследования обосновывается правильностью примененного в работе теоретического подхода, методов, точностью произведенных проверок, достаточностью количества больных, обработкой статистическими методами исследования, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследователями; заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. С научной точки зрения обоснована теоретическая значимость полученных результатов исследования, выводы и предложения вносят существенный вклад в изучение социально-психологических, клинико динамических и биохимических особенностей зависимости от опиоидов с учетом процесса формирования заболевания, коморбидной патологии и тяжести окислительного стресса, а также оптимизированы терапевтические подходы заболевания.

Практическая значимость результатов исследования заключается в возможности применения компьютерной программы многофакторной оценки патологического влечения к наркотику для амбулаторного и стационарного ведения больных и с учетом динамики заболевания и коморбидной патологии использования терапевтических программ в лечебно реабилитационных учреждениях, а также позволяет уменьшить рецидивы и последствия заболевания и улучшает качество жизни больных с героиновой наркоманией.

Внедрение результатов исследования. Полученные научные результаты диссертационного исследования патогенетических аспектов и оптимизации терапевтической тактики при героиновой наркомании оформлены и утверждены в виде методических рекомендаций «Клинико психопатологическая и психологическая диагностика личностных расстройств при героиновой наркомании, определяющих тактику реабилитации» (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8Н/153 от 24 мая 2012 года; № 8Н-д/69 от 11 декабря 2015 года). Данные методические рекомендации позволяют совершенствовать методические основы клинико-психологической диагностики личностных

расстройств у больных героиновой наркоманией;

полученные научные результаты по исследованию формирования, клинико-психологических особенностей, диагностики и лечебно-реабилитационных мероприятий при героиновой наркомании внедрены в практическое здравоохранение, в том числе, в работу областного наркологического диспансера Джизакской области и областного наркологического диспансера Хорезмской области (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8Н-д/69 от 11 декабря 2015 года). Внедрение в практику научных результатов позволило улучшить социальную адаптацию больных, предотвратить развитие рецидивов,

36

увеличить сроки ремиссии заболевания на 6,6 месяцев, сократить количество госпитализаций в 1,7 раза.

Апробация результатов исследования. Результаты исследований доложены на 14 научно-практических конференциях, в том числе на 10 международных конференциях: «Science, Technology and Higher Education» (Канада, 2012), 6th International Congress on psychopharmacology (Турция, 2014), «Психология XXI века» (Россия, 2011), «Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии» (Россия, 2013), «Психическое здоровье в Германии и России: клиническая и исследовательская инициатива» (Россия, 2013), «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы» (Россия, 2015), «Актуальные вопросы психического здоровья» (Россия, 2015), «Актуальные проблемы психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии» (Россия, 2016), «Психические расстройства аффективного и шизофренического спектров: вопросы диагностики, терапии, коморбидности» (Россия, 2016), «Сочетанная патология в психиатрии и наркологии: проблемы диагностики, терапии, реабилитации, ресоциализации» (Россия, 2016); на 4 республиканских конференциях: «Всемирный день психического здоровья» (Ташкент, 2014), «Организация службы охраны психического здоровья населения» (Ташкент, 2014), I съезд психиатров Узбекистана (Ташкент, 2015), «Актуальные проблемы последипломной подготовки врачей и новые горизонты медицины» (Ташкент, 2007) и обсуждены на научном семинаре при Научном совете Ташкентского института усовершенствования врачей (Ташкент, 2016).

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 37 научных работ, из них 15 журнальных статей, в том числе 13 в республиканских и 2 в зарубежных журналах рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, семи глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 190 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагается научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современное состояние вопроса о патогенетических механизмах и принципы терапии зависимости от опиоидов»** проанализированы теоретические аспекты проблемы клинико-

37

социальных особенностей формирования зависимости от опиоидов, изучены особенности коморбидных расстройств при зависимости от опиоидов, патогенетические механизмы развития зависимости от опиоидов, раскрыты вопросы окислительного стресса при наркотизации опиоидами, проанализированы проведенные научно-исследовательские работы по терапии зависимости от опиоидов, а также определены нерешенные или требующие уточнения аспекты этой проблемы.

Во второй главе диссертации **«Характеристика материала и методов исследования»** описаны материалы и методы исследования, включающие общую характеристику клинико-психопатологических и экспериментальных методов исследований.

В проспективном исследовании были охвачены 346 человек, в том числе 331 (95,7%) мужского пола в возрасте от 17 до 56 ($32,8 \pm 0,39$) и 15 (4,3%) женского пола в возрасте от 22 до 36 ($28,5 \pm 1,46$) лет с зависимостью от опиоидов. Диагноз устанавливался согласно классификации наркоманий [Пятницкая И.Н., 1994], что по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-го пересмотра, 1995) соответствует рубрике «Психические расстройства и расстройства поведения, вызванные употреблением опиоидов; синдром зависимости (код F11.2).

Для проведения анализа значимости социально-психологических и клинико-динамических факторов в развитии зависимости от опиоидов обследованные больные разделены нами на две группы. Первая (основная) исследуемая группа зависимых от опиоидов, сочетающейся с хроническими вирусными гепатитами В и С, составила 184 (53,2%) человека в возрасте 17–56 лет, средний возраст составил $32,7 \pm 0,54$. Включение в группу производилось на основании следующих критериев: добровольное обращение за наркологической помощью, наличие соматических расстройств, отсутствие выраженного снижения интеллекта и других психических расстройств и, соответственно, показаний для динамического наблюдения психиатром до начала развития наркологической патологии,

отсутствие в анамнезе перенесенных тяжелых черепно-мозговых травм, мозговых инсультов, инфарктов миокарда. Вторая (группа сравнения) (n=162) представлена зависимыми от опиоидов без соматического заболевания в возрасте 17–54 лет (средний возраст $32,5 \pm 0,53$). Анализ распределения пациентов по возрастному цензу в группах показал преобладание во всех группах лиц в возрасте от 31 до 40 лет: 83 (45,1%) и 76 (46,9%) соответственно в основной и группе сравнения. Длительность злоупотребления опиоидами находилась преимущественно в пределах от 5 до 10 лет как в основной группе (67 – 36,4%), так и в группе сравнения (54 – 33,4%), что свидетельствует о сопоставимости групп. Уровень образования составил одну из основных характеристик социального статуса пациентов, отражавших их адаптационные возможности. Большинство исследованных в основной и группе сравнения имели среднее или среднее специальное образование – 148 (80,4%) и 116 (71,6 %) пациентов соответственно.

38

К одному из объективных показателей социально-личностной дезадаптации зависимых от опиоидов относится состояние межличностных отношений в семье. Так, при исследовании семейного статуса пациентов, вошедших в исследование, обнаружено, среди представителей основной группы существенно больше дисгармоничных отношений в семье (33,2%) и в разводе (30,4%). Анализируя основные сферы деятельности пациентов, мы выявили, что социальная занятость пациентов в основном определялась эпизодическими заработками: 86 (46,7) и 52 (32,1%) пациентов основной и группы сравнения, соответственно. При этом продолжают учиться в основной группе и группе сравнения 25 (13,6%) и 37 (22,8%) пациентов, что может повлиять в дальнейшем на оценку пациентами качества собственной жизни. Полученные данные позволили установить, что в основной группе значительно снижены адаптационные профессиональные возможности.

Далее мы провели анализ спектра сопутствующих заболеваний в соматическом статусе у обследованных пациентов. В обеих обследуемых группах выявлено, что наиболее распространенной соматической патологией были заболевания пищеварительного тракта. У 100% обследованных пациентов основной группы диагностировали хронические поражения печени – хронические вирусные гепатиты В и С. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит определялись у 76 (41,3 %) обследованных пациентов основной группы и 51 (31,5%) пациентов группы сравнения.

Проведенный анализ наследственной отягощенности по наркологическим и психическим заболеваниям у родственников 1-ой степени родства (родители, сибсы) показал, что факт наличия алкогольной зависимости достаточно обосновано свидетельствует об участии этой наследственной патологии в формировании аддиктивного поведения. Наибольший удельный вес занимала отягощенность зависимостью от алкоголя в обеих группах – 79 (42,9%) и 82 (50,6%) пациентов соответственно. В то же время у пациентов

основной группы у 25 (13,6%) и группы сравнения у 14 (8,6%) выявлена отягощенность зависимостью от наркотиков. Психические заболевания (шизофрения, расстройства личности, аффективные расстройства) у родственников встречались у 23 (12,5%) пациентов основной группы и 28 (17,3%) – группы сравнения. Вместе с тем, в исследуемых группах не было выявлено наследственной отягощенности у 57 (31,0%) и 38 (23,5%) пациентов в основной и группе сравнения, соответственно. Катамнестическое наблюдение осуществлялось в течение 6–12 месяцев у 93 (26,9 %) пациентов.

Всем больным были проведены клинические, лабораторные и инструментальные исследования с оценкой психиатрического, неврологического и соматического статуса, в том числе, биохимические исследования по определению показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови (малоновый диальдегид (МДА), среднемолекулярные пептиды (СМП), каталаза) проводились у 52 наблюдавшихся пациентов двукратно, а также у 12 клинически здоровых лиц

39

контрольной группы. В качестве психологических методов исследования нами были выбраны клиническая шкала квалифицированных оценок патологического влечения М.А.Винниковой (1999); шкала динамики психопатологических и соматовегетативных проявлений в структуре опийного абстинентного синдрома (ОАС); Сокращенный многофакторный опросник для исследования личности (СМОЛ, Mini-Mult); опросник «Уровень субъективного контроля» (УСК) Дж.Роттера в адаптации Е.Ф.Бажина, С.А.Голынкиной, А.М.Эткинда (1998).

На основании результатов проведенного исследования была проведена оптимизация терапевтической тактики с включением патогенетической терапии с воздействием на метаболические процессы с использованием антиоксидантов, применены индивидуальные подходы к назначению психотропных средств в рамках существующих стандартов терапии. Для адекватной оценки динамики лечения методом случайной выборки пациенты основной группы были разделены на 2 подгруппы: Ia – 35 пациентов, которым назначалась оптимизированная терапия с включением препарата альфа-токоферола ацетата по 1 таблетке (400 мг) 2 раза в день в течение 20 дней; Ib – 33 пациента, получавшие только стандартную терапию. Группу сравнения для сопоставления результатов лечения также разделили на 2 подгруппы: IIa – 32 пациента, которым назначалась оптимизированная терапия с включением препарата альфа-токоферола ацетата по 1 таблетке (400 мг) 2 раза в день в течение 20 дней; IIб – 32 пациента, получавшие только стандартную терапию.

В экспериментальной части работы проводили эксперимент на белых беспородных крысах массой 120–140 г, половозрелых самцах, в двух сериях. В каждой серии были использованы животные в количестве 10–12 штук. В качестве контроля были использованы крысы в количестве 12 штук

аналогичного возраста и массы. Крысам внутрибрюшинно вводили раствор, приготовленный из кодеинсодержащего препарата кодацет, который метаболизируется в печени и путем деметилирования превращается в морфин. В первой серии опытов воспроизводили модель острой интоксикации опиатами. Препарат вводили *per os* в дозе 25,0 мг на 100 г массы тела (внутрижелудочное однократное введение). Во второй серии опытов воспроизводили модель хронической интоксикации опиатами, в связи с чем кодеинсодержащий препарат кодацет вводили *per os* в дозе 10,0 мг на 100 г массы тела (внутрижелудочное введение) ежедневно в течение 10 суток. После отмены препарата проводили забой животных путем декапитации под эфирным наркозом на 3, 7, 14 сутки.

Все полученные при исследовании данные подвергнуты статистической обработке на персональном компьютере Pentium IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel 2013, включая использование встроенных функций статистической обработки.

В третьей главе диссертации **«Клинико-психопатологические особенности формирования и динамики патологического влечения к опиоидам»** представлены результаты клинико-психопатологического

40

обследования пациентов с оценкой влияния факторов преморбидного фона на формирование патологического влечения к опиоидам, клинико-динамические особенности на различных этапах заболевания и особенности ремиссий при зависимости от опиоидов.

Анализ микросоциального окружения обследованных пациентов до формирования зависимости от опиоидов показал, что значительная часть родительских семей пациентов были неполными (77 (41,9%) пациентов основной группы и 63 (38,9%) пациентов группы сравнения), асоциальными (соответственно 48 (26,1%) и 42 (25,9%) или имело место сочетание указанных признаков, что говорит о значительном удельном весе нарушений структуры семьи среди обследованного контингента. Важно отметить, что авторитет улицы значительно преобладал над авторитетом семьи в группе пациентов с коморбидной патологией (85,9%, $P < 0,001$).

Фактором риска вовлечения подростка в употребление психоактивных веществ можно рассматривать любой вид негармоничных условий воспитания. Так, для представителей основной группы более характерны конфликтные отношения в родительской семье (15,8 %, $P < 0,05$), зачастую в атмосфере алкоголизации отца или матери.

Существенным фактором, способствующим формированию зависимости, являются преморбидные психологические особенности личности. Анализ преморбидных особенностей личности зависимых от опиоидов показал, что неустойчивый тип личности явился преобладающим в первой и во второй группе пациентов и составил 34,8% и 29,6%, соответственно. Данный факт согласуется с литературными данными [Пятницкая И.Н., 2008]. Также следует отметить достоверное преобладание

конформного типа у пациентов группы сравнения (11,8%, $P<0,05$), чем в основной группе (4,9%).

В ходе исследования были изучены особенности отклоняющегося поведения у пациентов до формирования наркотической зависимости в соответствии с классификацией Е.В.Змановской (2004, 2008): агрессивное, делинквентное, аддиктивное, суицидальное поведение. Исследование показало, что у 50 (27,2%) лиц основной группы в школьном возрасте отмечалось агрессивное поведение (мелкое хулиганство, насилие по отношению к младшим детям или сверстникам, жестокое обращение с животными), тогда как данный показатель в группе сравнения был в 1,52 раза меньше (17,9%) ($P<0,05$). Обращает на себя тот факт, что аддиктивное отклоняющееся поведение встречалось значимо чаще у пациентов основной группы (20 – 10,9%) по отношению к группе сравнения (10 – 6,2%). В целом, социальные девиации в преморбиде формирования зависимости от опиоидов в основной группе встречались чаще, чем в группе сравнения ($P<0,001$).

На основании изучения особенностей формирования и течения заболевания у обследованных пациентов был проведен анализ факторов риска формирования патологического влечения к наркотику и развития коморбидной соматической патологии при зависимости от опиоидов. Одним из таких факторов является возраст начала употребления психоактивных

41

веществ. Установлено, что возраст раннего приобщения к алкогольным напиткам колебался в пределах от 13 до 15 лет в группах обследованных пациентов и не имел достоверных различий. Основная часть пациентов основной группы (34,2%) и группы сравнения (32,1%) впервые попробовали алкогольные напитки в возрасте 16–20 лет. Пациенты достаточно подробно излагали обстоятельства первого алкогольного эпизода. При этом первые алкогольные пробы сопровождались изменением психического состояния и эйфорическими переживаниями, что, в свою очередь, имеет важное значение в формировании патологического влечения к наркотику.

Нами выявлено, что наиболее часто первым наркотическим веществом были препараты конопли – анаша, гашиш, марихуана в основной группе у 60,9 % пациентов, в группе сравнения – 43,2 %. Опыт приема наркотиков каннабиноидного ряда у 31,5% пациентов основной группы начинался с возраста 13–15 лет, тогда как данный показатель в группе сравнения составил 17,9% ($P<0,01$). В группе сравнения преобладали пациенты, никогда не употреблявшие каннабиноиды (56,8 %), тогда как в основной группе этот показатель составил 39,1 %.

Первые пробы препаратов опия преобладали у обследованных лиц обеих групп в возрасте 15–20 лет и не имели статистических различий (56,5% пациентов основной группы и 51,9% пациентов группы сравнения соответственно). Наиболее раннее приобщение к препаратам опия (героина) – до 15 лет – отмечено в основной группе (10,3%), что значимо отличается от группы сравнения (3,7%, $P<0,05$).

В ходе исследования нами выявлено, что причиной начала употребления наркотиков называли поиск новых ощущений 32 (17,4%) пациентов основной группы и 92 (56,8%) пациентов группы сравнения, желание не отстать от группы – 77 (41,8%) и 53 (32,7%) и разрешение внутреннего конфликта 75 (40,8%) и 17 (10,5%), соответственно. Следует отметить, что вовлечение в наркотизацию в случайной компании в основной группе встречалось в 2,1 раза чаще – 52 (28,3%) и 23 (14,2%) пациентов в основной и группе сравнения соответственно ($P<0,01$).

Анализ по способам первого приема препаратов опия показал, что первый прием интраназально регистрировался примерно с одинаковой частотой в основной группе (27,7%) и группе сравнения (27,2%). Установлено, что прием опиатов путем курения встречался у 47 (25,6%) и 52 (32,1%) пациентов в основной и группе сравнения, соответственно, и быстро сменялся парентеральным. Сравнительный анализ показал, что в основной группе 58 (31,5%) пациентов при формировании заболевания начинали первый прием препаратов опия парентерально, что значительно больше, чем пациентов из группы сравнения – 25 (15,4%, $P<0,001$). Данный факт является фактором риска развития коморбидных гемоконтактных поражений печени (вирусный гепатит В, вирусный гепатит С).

Анализ наркологического анамнеза обследованных пациентов показал, что средний возраст начала систематической наркотизации в основной

42

группе пациентов составил $18,7\pm0,8$, тогда как в группе сравнения – $21,5\pm1,1$ лет ($P<0,05$).

Множественное употребление наркотиков в ближайшем окружении было характерно для представителей основной группы пациентов с коморбидной патологией (83 – 45,1%, $P<0,001$). Тогда как отсутствие или единичное употребление наркотиков в ближайшем окружении было более характерно для представителей группы сравнения (63 – 38,9%, $P<0,001$) пациентов. Полученные результаты свидетельствуют о взаимозависимости инфекционных форм коморбидной патологии с наличием в ближайшем окружении значительного количества наркопотребителей. Данный факт объясняет механизмы распространения коморбидной патологии в популяции зависимых от опиоидов.

Таким образом, состояние первого наркотического опьянения, которое вызывает у человека приятные переживания и эмоции, ранний возраст приобщения, вид и способ употребления психоактивных веществ существенно влияет на формирование патологического влечения к наркотику и возникновение коморбидной патологии при зависимости от опиоидов. Можно отметить, что непосредственное влияние на формирование патологического влечения к наркотику оказывают социально психологические факторы.

В ходе исследования был проведен сравнительный анализ клинико

динамических особенностей опиоидного абстинентного синдрома и патологического влечения к наркотикам в группе зависимых от опиоидов с коморбидной патологией и группы сравнения.

Одним из основных проявлений синдрома зависимости от опиоидов, который возникает после прекращения длительного интенсивного употребления наркотика, является опиоидный абстинентный синдром. Выявлены межгрупповые различия в клинике ОАС, выраженной психопатологическими, алгическими, диссомническими и сомато вегетативными расстройствами. Так, в основной группе пациентов значительно в меньшей степени была выраженность соматовегетативных компонентов ОАС, таких как слезотечение, ринорея, гипергидроз – $2,1 \pm 0,08$, тогда как в группе сравнения этот показатель составил $2,7 \pm 0,06$ баллов. Указанные симптомы достоверно чаще регистрировались у лиц группы сравнения (34,6 % – 56 пациентов), чем у лиц основной группы (16,3% – 30 пациентов) ($P < 0,001$). Сопоставление симптоматики ОАС у пациентов обеих групп выявило существенные различия в выраженности алгической симптоматики (в основной группе пациентов $2,9 \pm 0,05$ и в группе сравнения $1,9 \pm 0,08$ балла, $P < 0,001$). Тяжесть и продолжительность аффективных нарушений, таких как тревога, дисфория, раздражительность, подавленное настроение в структуре ОАС у пациентов основной группы была интенсивнее почти вдвое, чем у пациентов группы сравнения ($2,8 \pm 0,05$ и $1,6 \pm 0,08$ баллов; $P < 0,001$). Необходимо отметить, что тревога чаще регистрировалась у 90 (48,9%) пациентов основной группы, чем в группе сравнения (35 пациентов – 21,6%) ($P < 0,05$). Эмоциональная лабильность с

43

одинаковой частотой регистрировалась в обеих группах обследованных пациентов – 26 (14,1%) пациентов и 32 (19,8%) пациента соответственно. Глубина диссомнических нарушений у пациентов с коморбидной патологией была более значительной, чем у пациентов группы сравнения ($2,7 \pm 0,05$ и $2,3 \pm 0,07$ баллов; $P < 0,001$). Оказалось, что тяжелая степень абстинентного синдрома встречалась в контингенте основной группы в 1,4 раза чаще, чем в группе сравнения ($P < 0,001$). Так, степень тяжести абстинентного синдрома в основной группе была расценена как тяжелая у 144 (78,3%) пациентов, средняя – у 40 (21,7%).

В постабстинентном периоде у всех обследованных больных выявлены идеаторные, аффективные, поведенческие и диссомнические компоненты патологического влечения к наркотику. Анализ степени тяжести ПВН у зависимых от опиоидов обеих групп показал, что количественная оценка патологического влечения к опиоидам составила в сумме в основной группе $15,3 \pm 0,3$ балла, что свидетельствует о тяжелой степени выраженности ПВН. У пациентов группы сравнения общий балл ПВН был достоверно в 1,2 раза ниже и составил $12,9 \pm 0,3$ балла, что также свидетельствует о тяжелой степени ПВН ($P < 0,001$). Идеаторный компонент, характеризующийся наличием мыслей о желании употребить наркотик, в основной группе

составил $2,7 \pm 0,1$ балла, что превышало аналогичный показатель в группе сравнения – $1,8 \pm 0,1$ балла ($P < 0,001$). Аффективный компонент составил $8,4 \pm 0,1$ и $7,3 \pm 0,1$ балла, соответственно. Поведенческий компонент составил в основной группе пациентов $2,1 \pm 0,1$, в группе сравнения – $1,8 \pm 0,1$ балла ($P < 0,05$). Нарушения сна имели одинаковую степень выраженности в исследуемых группах и составили $2,0 \pm 0,1$ и $2,1 \pm 0,1$ баллов в основной и группе сравнения.

Распределение частоты патологического влечения к наркотику показало превышение доли случаев со средней степенью тяжести влечения в основной группе и группе сравнения – 60,9% и 87,7% соответственно. Необходимо отметить, что в основной группе пациентов ПВН тяжелой степени выраженности было значимо выше, чем в группе сравнения (36,9% против 8,6%, $P < 0,001$).

Формирование ремиссии происходит вслед за постабстинентным состоянием. Катамнестическое изучение 93 пациентов с зависимостью от опиоидов (46 пациентов основной группы и 47 пациентов группы сравнения) показало, что в 23,6% случаев – 22 пациента ремиссии отсутствовали вообще. Ситуационно обусловленные ремиссии, связанные с пребыванием пациентов в местах лишения свободы, наблюдались у 12 (12,9%) пациентов. Терапевтические ремиссии наблюдались у 59 (63,4%) пациентов. Проведенные исследования показали, что в группе сравнения длительность ремиссии свыше 12 месяцев была в 2,1 раза значимо выше относительно основной группы. Следует отметить и то обстоятельство, что типология ремиссии определяется также характером и тяжестью вторичных аддиктивных расстройств. Лица, имевшие единичные пробы алкоголя, составили в основной группе 10 (37,0%) пациентов, а в группе сравнения - 15

44

(46,9%). Видимо, это связано с наличием сопутствующего хронического вирусного гепатита В и С. Пациенты, у которых в ремиссии наблюдались единичные употребления опиатов (героина), составили 22,2% – 6 пациентов основной группы и 15,6% – 5 пациентов группы сравнения. Формирование ремиссий у данного контингента пациентов происходило со значительными трудностями, а периодическое употребление гашиша или анаши встречалось у 3 (11,1%) пациентов основной группы и у 2 (6,2%) пациентов группы сравнения. Как видно из приведенных данных, у 41 (69,5 %) пациентов из числа зависимых от опиоидов в терапевтической ремиссии отмечалось единичное или эпизодическое употребление различных психоактивных веществ. Таким образом, можно сказать, что наличие вторичных аддиктивных расстройств в терапевтической ремиссии является неблагоприятным фактором, влияющим на длительность и качество ремиссий.

В четвертой главе «**Особенности мотивационной направленности в зависимости от личностных особенностей при употреблении опиоидов**» представлены результаты исследования влияния коморбидной соматической

патологии на личностные особенности при зависимости от опиоидов, социально-психологические характеристики адаптационных возможностей у лиц, зависимых от опиоидов, а также проведен корреляционный анализ клинических показателей зависимости от опиоидов и некоторых психологических характеристик личности. Исследование личностных особенностей проводилось у 68 пациентов основной группы и 64 пациентов группы сравнения с использованием опросника СМОЛ (Mini-Mult) и определения уровня субъективного контроля (Дж.Роттер).

Согласно результатам обследования наиболее высокие значения в полученных профилях зависимых от опиоидов основной группы и группы сравнения с использованием Mini-Mult наблюдались по восьмой шкале (шизоидность). Так, в основной группе пациентов балл по шкале шизоидности равнялся $106,2 \pm 8,9$, а в группе сравнения – $80,2 \pm 6,9$ баллов. При этом мы наблюдали превышение показателя аутизации в 1,3 ($P < 0,05$) раза относительно показателей пациентов группы сравнения. Авторы методики отмечают, что лицам с завышенными показателями значений по шкале «шизоидность» свойственны такие характеристики, как отгороженность, непродуктивность, озабоченность сексуальными проблемами, тревога, бессонница, повышенная утомляемость, усталость, навязчивые страхи. Установлено, что в основной группе пациентов значения по шкале истерии составили $56,6 \pm 2,2$ баллов, что было значительно ниже чем в группе сравнения – $63,9 \pm 2,7$ баллов ($P < 0,05$). Истерические черты, такие как демонстративность, жажда признания, эгоцентризм, экзальтированность, инфантильность, неустойчивость к стрессам, согласно полученным данным, были характерны для обследуемых групп пациентов. Причем пациенты группы сравнения были более недостаточно критичны к себе, поверхностны в своих суждениях, не способны переносить нагрузки и жесткие требования. Подъем по шкале психопатии (70 Т и выше) – $77,9 \pm 4,6$ в основной группе

45

пациентов и $70,9 \pm 4,1$ в группе сравнения – свидетельствовал о затруднении межличностных связей и отношений, социальной дезадаптации, выраженной напряженности. Проведенный нами анализ личностных особенностей исследуемых групп пациентов выявил такие черты как вспыльчивость и несдержанность, пренебрежение к общепринятым нормам поведения. Отмечено, что в основной группе отмечалось повышение значений по шестой шкале паранойи, а именно у пациентов с коморбидной патологией значения равнялись $69,0 \pm 5,2$ баллов. Им были свойственны такие личностные характеристики, как тревожность, мнительность, склонность к образованию навязчивых идей, и, как следствие, дезорганизация поведения вследствие этих особенностей. У пациентов группы сравнения эти показатели составили $65,9 \pm 3,7$ баллов.

Важное диагностическое значение имеют не только значение показателей опросника, но и сочетание данных показателей по шкалам. Так, сочетание высоких значений по восьмой шкале (шизоидность) с пиком на

шестой шкале (паранойя) выявило у пациентов основной группы склонность к дисфории, повышенной подозрительности, злопамятности, упрямству. В результате частых конфликтов они становились замкнутыми. В то же время вину за нарушение межличностных отношений, жизненные трудности и эмоциональные конфликты они возлагали на окружающих.

Таким образом, по результатам нашего исследования, можно сделать заключение, что общая конфигурация профилей опросника у обследованных пациентов указывает на выраженные нарушения адаптации, пренебрежение к общепринятым нормам поведения, асоциальность и отчужденность, а также на свойственную им подозрительность, злопамятность, неумение извлекать опыт из негативных ситуаций и тенденцию возлагать вину на окружающих.

Одной из важнейших психологических характеристик личности является степень независимости, самостоятельности и активности человека в достижении своих целей, развитие чувства личной ответственности за происходящие события при наличии самоуважения, саморегуляции, самостоятельностью и зрелостью личности. Анализ уровня субъективного контроля (УСК) позволяет говорить, что у пациентов основной группы преобладает экстернальность по всем шкалам, тогда как в группе сравнения интернальный тип контроля обнаруживался по шкалам: $I_d=5,6\pm0,2$ (интернальность в области достижений); $I_c=5,9\pm0,2$ (интернальность в семейных отношениях); $I_z=5,8\pm0,2$ (интернальность в отношении здоровья и болезни). Это свидетельствует о стремлении контролировать свои отношения и указывают на наличие мотивации к отказу от приема наркотических средств. Необходимо отметить, что зависимые от опиоидов с сопутствующими соматическими заболеваниями обнаруживали низкий показатель общей интернальности ($I_o=4,1\pm0,1$), неудач ($I_n=4,2\pm0,1$) и в производственных отношениях ($I_p=4,0\pm0,1$). Для пациентов группы сравнения характерны средние показатели уровня субъективного контроля по шкалам: в областях достижений ($I_d=5,6\pm0,2$) отношений здоровья ($I_z=5,8\pm0,2$) и межличностных отношений ($I_m=5,1\pm0,2$). Полученные результаты показывают, что зависимые

46

от опиоидов с коморбидной соматической патологией относительно группы сравнения характеризовались экстернальным локусом контроля. Употребление наркотика сформировало у этих больных чувство беспомощности, потребность в заботе, опеке окружающих, зависимость от мнения других, с низкой адаптивностью и страхом перед трудностями. Группе сравнения характерны средние значения УСК, что в жизненных ситуациях может проявляться сравнительной удовлетворенностью качеством своей жизни. В целом, они руководствуются внутренними побуждениями, проявляя интернальность или экстернальность в зависимости от ситуации. Все эти варианты объединяет определенный тип дезадаптации, индивидуально личностный стиль переживаний и определенные методы защиты.

В связи с изложенным выше мы провели корреляционный анализ клинических характеристик зависимости от опиоидов, возраста больного, длительности заболевания при наличии коморбидной патологии и некоторых психологических характеристик личности. Так, сильная прямая связь обнаруживалась между длительностью наркотизации более одного года и показателем ипохондрии шкалы СМОЛ (Mini-Mult) ($r=0,89$; $P<0,001$). Вместе с этим, выявлено наличие средней корреляционной взаимосвязи восьмой шкалы шизоидности с возрастом пациента ($r=0,57$) и длительностью наркотизации ($r=0,62$). Отметим, что в основной группе длительность наркотизации более 1 года составляла 91,3 % случаев, у пациентов группы сравнения – 87,6%. При этом средний возраст пациентов основной группы и группы сравнения был идентичным, составив $32,7\pm 0,54$ и $32,5\pm 0,53$ лет соответственно. Приведенные данные указывают, что длительность наркотизации более 1 года это независимый фактор риска развития токсико-инфекционного гепатита, т.е. развития коморбидной соматической патологии со стороны печени. Наличие корреляционных взаимосвязей между параметрами личностных характеристик и длительностью наркотизации является количественным отражением влияния присоединившейся коморбидной патологии печени на течение зависимости от опиоидов. Анализ взаимосвязей параметров шкалы УСК с возрастом пациента и длительностью заболевания у больных основной группы показал наличие отрицательной связи. Так, отмечалась обратная средней силы связь между длительностью наркотизации и шкалами Ио, Ип и Из: $r=-0,63$, $r=-0,6$ и $r=-0,52$, т.е. чем больше длительность заболевания, тем ниже уровень субъективного контроля. Полученные результаты указывают на то, что уровень субъективного контроля у зависимых от опиоидов связан с длительностью наркотизации, предполагающей не только более глубокие изменения личности, но и наличие коморбидности в виде хронического токсико инфекционного гепатита.

При проведенном нами корреляционном анализе компонентов патологического влечения к наркотикам и возраста установлено, что имела место прямая связь средней силы между всеми компонентами патологического влечения к наркотику, особенно выраженная взаимосвязь с наличием аффективных расстройств ($r=0,57$; $P<0,001$), а с длительностью заболевания связи были прямыми, слабыми. Вместе с этим, прослеживается

47

положительная связь между длительностью заболевания и поведенческим компонентом ($r=0,52$; $P<0,001$).

Эти данные демонстрируют то, что при зависимости от опиоидов существенное влияние на клинические проявления и психопатологические особенности личности имеет длительность наркотизации, неразрывно связанная с присоединением соматической патологии печени.

В пятой главе «**Окислительный стресс у лиц, зависимых от опиоидов**» представлены результаты исследования системного

окислительного стресса (ОС) в патогенезе зависимости от опиоидов. Для оценки интенсивности ПОЛ проведено определение уровня МДА, СМП, каталазы у 52 больных мужского пола с синдромом зависимости от опиоидов. Для проведения биохимических исследований были сформированы следующие клинические группы: основная группа – 25 зависимых от опиоидов с хроническими вирусными гепатитами В и С, группа сравнения – 27 больных без коморбидной патологии. Контрольную группу составили 12 клинически здоровых лиц.

Анализ показателей перекисного окисления липидов показал, что усиление генерации активных форм кислорода (АФК) в крови у пациентов с зависимостью от опиоидов происходило с присоединением поражения печени.

Нам удалось выявить, что у пациентов без коморбидной патологии имеет место увеличение СМП в 3 раза ($P<0,001$), увеличение МДА в 2,6 раза ($P<0,001$) на фоне снижения активности каталазы в 1,5 раза ($P<0,001$) по сравнению с контролем (табл. 1).

Тогда как у лиц с коморбидной патологией снижение активности каталазы наблюдалось в 3,5 ($P<0,001$) раза, а уровень МДА и СМП превышали контроль в 5,0 и 5,5 ($P<0,001$) раза соответственно. Таким образом, выявлено усиление генерации АФК в крови пациентов основной группы относительно группы сравнения.

Таблица 1

**Генерация активных форм кислорода
в крови больных, зависимых от опиоидов**

Группа больных	МДА, нмоль /мг белка	СМП, УЕ/мг белка	Каталаза, ммоль H ₂ O ₂ / млн. эрит. мин	АЛТ, Е/л
Контроль (n=12)	0,51±0,09	0,021±0,001	40,1±1,7	30,3±3,9
Группа сравне ния (n=27)	1,3±0,10***	0,063±0,009***	26,9±1,1***	39,4±2,7
Основная группа (n=25)		^^^ ***^^		^^^ ^^^

Примечание: * – различия относительно данных контрольной группы значимы (** – $P<0,01$, *** – $P<0,001$), ^ – различия относительно данных группы без коморбидной патологии значимы (^ – $P<0,01$, ^^ – $P<0,001$).

Полученные нами результаты свидетельствуют о влиянии сопутствующего наркотизации поражения печени на степень окислительного стресса в крови при зависимости от опиоидов. Поражение печени скудно проявляется клинически, однако о функциональном поражении гепатоцитов (возможно, и холангиоцитов, клеток Купфера) свидетельствует системный ОС, который развивается при исчерпании антиоксидантной мощности организма и депо антиоксидантов в печени.

Следует указать о зависимости процессов перекисного окисления липидов от длительности и степени тяжести абстинентного синдрома, что подтверждается наличием корреляционных связей. Анализ течения абстинентного синдрома позволил установить, что длительность абстиненции положительно умеренно коррелировала с уровнем СМП ($r=0,56$, $P<0,001$), отрицательно коррелировала с активностью каталазы крови ($r=-0,66$, $P<0,001$). Тяжесть абстинентного синдрома также коррелировала с уровнем МДА в крови ($r=0,64$, $P<0,001$).

Таким образом, особенностью биохимических нарушений гомеостаза у больных, употребляющих опиоиды, является развитие усиления генерации АФК в крови, следствием чего является развитие эндотоксемии в виде накопления продуктов деградации макромолекул. Необходимо отметить, что наши результаты исследования состояния антиоксидантной системы (АОС) у больных, употребляющих опиаты, свидетельствуют об угнетении ферментативного звена антиоксидантной защиты и необходимости включения препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами, при лечении данной категории больных.

В шестой главе **«Интенсивность генерации активных форм кислорода в субклеточных фракциях печени, сердечных тканях при экспериментальной наркотической интоксикации опиатами»** представлены результаты проявлений перекисного окисления липидов при острой и хронической экспериментальной наркотизации с изучением патогенетического значения интенсивности генерации АФК в митохондриальной (Мх) и микросомальной (Мс) фракциях гепатоцитов и гомогенате сердца крысы. В ходе эксперимента проведено сравнение результатов острой и хронической наркотизации в Мх и Мс фракциях гепатоцитов и гомогенате сердца.

Результаты исследования уровня МДА и каталазы в митохондриальной фракции печени при экспериментальной модели острой и хронической наркотизации представлены в таблице 2.

Как показали наши результаты, в первой серии опытов в Мх гепатоцитов уровень МДА был значимо увеличен, причем с максимумом на 3-и сутки и в 1,22 раза превышал показатели контрольной группы ($P<0,001$).

При проведении второй серии опытов – моделировании длительной наркотизации обнаружено, что в Мх фракции печени интенсивность ОС

после отмены наркотика выражена сильнее. Количество МДА в Мх фракции на 3-и сутки было увеличено в 1,7 раза относительно контроля, незначительно снижалось к 7 суткам, оставаясь выше контроля в 1,2 раза

49

($P < 0,001$) на 14 день абстиненции после длительной наркотизации. Активность каталазы в Мх фракции печени была достоверно снижена во все сроки наблюдения ($P < 0,001$).

Таблица 2

Интенсивность генерации активных форм кислорода в митохондриальной фракции печени при острой и хронической наркотизации опиатами

Показатели	МДА, нмоль /мгбелка*мин		Каталаза, ммоль H_2O_2 / мг белка*мин	
Контроль	5,11±0,10		62,4±1,1	
Эксперимент	1 часть	2 часть	1 часть	2 часть
3 сутки	6,25±0,11***	8,4±0,07***	60,1±1,6	52,7±0,9***
7 сутки	5,23±0,13	7,1±0,09***	62,3±0,9	53,6±0,9***
14 сутки	4,92±0,12^^^	5,9±0,08***^^^	64,3±1,4	55,6±0,6***^

Примечание: * – различия относительно данных контрольной группы значимы (***) – $P < 0,001$), ^ – различия относительно данных 3 сут. значимы (^^^ – $P < 0,001$)

Изучение интенсивности генерации перекисного окисления липидов в Мс фракции печени при наркотизации опиатами показало, что как при острой, так и хронической наркотизации отмечается достоверное увеличение МДА, причем интенсивность прироста этого показателя была более выражена во второй серии экспериментов. Так, после острой интоксикации уровень МДА превышал контроль в 2,9 ($P < 0,05$), 2,5 ($P < 0,05$) и 2,0 ($P < 0,05$) раза на 3, 7 и 14 сутки соответственно. В периоде абстиненции после длительной наркотизации уровень МДА был увеличен в 6,4 ($P < 0,001$) раза на 3 сутки наблюдения и оставался выше контроля в 5,4 ($P < 0,001$) и 4,6 ($P < 0,001$) раза – на 7 и 14 сутки.

Полученные данные свидетельствуют о значительной генерации АФК в Мс фракции печени, что видимо и послужило причиной нарушения синтетических процессов в эндоплазматическом ретикулуме.

Данный процесс отразился и на деструкции белковых молекул, что привело к значительному увеличению СМП. Уровень СМП был значительно выше во все сроки наблюдения во второй серии опытов: 2,5; 2,2 и 1,6 раза относительно контроля на 3, 7 и 14 сутки эксперимента соответственно. В

первой серии опытов СМП в Мс фракции печени было увеличено в 1,7; 1,6 и 1,2 раза на 3, 7 и 14 сутки соответственно.

Активность каталазы Мс фракции печени была достоверно увеличена во все сроки наблюдения как в 1-й, так и во 2-й серии опытов. Однако при острой интоксикации в периоде отмены имелась тенденция к снижению активности фермента в динамике к 14 суткам, тогда как в периоде абстиненции после длительной наркотизации активность каталазы во все сроки наблюдения была увеличенной, достоверно не отличаясь на 3, 7 и 14 сутки абстиненции.

Полученные результаты указывают на мембранодеструктивные процессы в Мс при моделировании опиоидной зависимости на фоне

50

напряжения антиоксидантной системы. Это необходимо учитывать, т.к. избыточная генерация АФК и продукты липопероксидации, молекулярные продукты деградации белков оказывают негативное влияние на активность ферментов микросомальной монооксигеназной системы, участвующих в катаболизме опиоидов и других ксенобиотиков.

Таким образом, данные изучения интенсивности перекисного окисления липидов в Мх и Мс фракциях печени в эксперименте свидетельствуют о значительной выраженности ОС в Мс фракции относительно Мх фракции печени, что говорит о развитии мембранодеструктивных процессов, сопровождающихся протеолизом и накоплением СМП.

Изучение интенсивности окислительного стресса в гомогенате сердца при острой и хронической наркотизации показало, что окислительная деградация белков в сердце и увеличение СМП отмечается позднее пика увеличения МДА (на третьи сутки), проявляясь на седьмые сутки наблюдения. Отсроченное увеличение СМП в сердечной ткани указывает на триггерную роль АФК в деградации макромолекул белков и может явиться предпосылкой для развития продолжительного эндотоксикоза. Учитывая то, что опиаты обладают высоким наркогенным и токсическим потенциалом, инициируя пролонгированный ОС, предпочтение должно отдаваться жирорастворимым антиоксидантам, депо которых возможно создать в печени. Антиоксидантная коррекция необходима на самом раннем этапе для предотвращения триггерной роли АФК в запуске деградации сердечных белков.

В седьмой главе **«Оптимизация терапевтической тактики у лиц, зависимых от опиоидов»** представлены результаты сравнительного анализа стандартной и оптимизированной терапии больных наркоманией с учетом динамики клинико-психопатологических показателей, а также экспериментальных и биохимических исследований.

На основании выявленных патохимических особенностей течения острой и хронической наркотической интоксикации опиатами, а также наличие системного ОС в крови у лиц, зависимых от опиоидов, стандартная

терапевтическая тактика была оптимизирована следующим образом: включена патогенетическая терапия с воздействием на метаболические процессы с использованием антиоксидантов, применены индивидуальные подходы к назначению психотропных средств в рамках существующих стандартов терапии. Выраженность психопатологических расстройств у лиц, зависимых от опиоидов, на фоне лечения, как стандартного, так и оптимизированного, снижалась. Однако при использовании оптимизированной тактики эффективность редукции нарушений была более выражена. У пациентов с коморбидными хроническими вирусными гепатитами С и В (1б подгруппа) стандартная терапия способствовала уменьшению выраженности психопатологических расстройств в 1,7 раза, некоторому снижению выраженности диссомнических, алгических и соматовегетативных расстройств.

51

Динамический анализ клинических проявлений ОАС при проведении оптимизированной терапии в основной группе показал, что к 4-му дню терапии выраженность психопатологических расстройств снизилась в 2,3 ($P<0,05$) раза, алгических – в 2,3 ($P<0,001$) раза, диссомнических – в 1,9 ($P<0,001$) раза, соматовегетативных – в 2,0 ($P<0,001$) раза, соответственно значениям до лечения. У пациентов 1б подгруппы в ходе проведения стандартной терапии к 4-му дню стационарного лечения выраженность психопатологических расстройств ОАС уменьшилась в 1,4 ($P<0,001$) раза, алгических – в 1,5 ($P<0,001$) раза, диссомнических – в 1,4 ($P<0,001$) раза, соматовегетативных – в 1,3 ($P<0,001$) раза относительно значений до лечения. В группе сравнения психопатологические расстройства на 4-й день оптимизированной терапии редуцировались в 2,8 ($P<0,001$) и 1,4 ($P<0,001$) раза, алгические – в 1,8 ($P<0,001$) и 1,6 ($P<0,001$) раза, диссомнические – в 2,0 ($P<0,001$) и 2,1 ($P<0,001$) раза, соматовегетативные – 2,6 ($P<0,001$) и 1,5 ($P<0,001$) раза, соответственно значениям до лечения и 1б подгруппы. Анализ показателей ПВН у зависимых от опиоидов 1б подгруппы при проведении стандартного лечения (на 20-е сутки) показал снижение общего балла до $10,2\pm 1,4$. Данный показатель свидетельствовал о сохранении ПВН средней степени выраженности. Показатели идеаторного компонента снизились в 2,2 раза, аффективного – в 1,7 раза, поведенческого – в 2,1 раза, нарушения сна – в 1,6 раза, соответственно относительно значений до лечения. Однако указанные показатели у пациентов в ходе проведения стандартной терапии были выше, чем у пациентов, получавших оптимизированную терапию с включением альфа-токоферола ацетата. Так, общий балл ПВН в процессе оптимизированной терапии снизился до $8,2\pm 1,4$. Показатели идеаторного компонента снизились в 2,3 раза, аффективного – в 2,0 раза, поведенческого – в 2,5 раза, нарушения сна – в 2,5, раза соответственно значениям до лечения. Следовательно, оптимизация терапевтической тактики оказалась более эффективной в регрессе показателей ПВН.

Анализ динамики ПВН в процессе стандартной терапии у пациентов Пб подгруппы показал значительное снижение общего балла до $9,2 \pm 0,7$, но даже данный показатель свидетельствовал о выраженности патологического влечения средней степени тяжести. Идеаторный компонент снизился в 2,2 раза ($P < 0,01$), аффективный – в 1,8 ($P < 0,05$) раза, поведенческий – в 2,1 ($P < 0,05$) раза, диссомнические расстройства – в 1,7 раза, соответственно относительно значений до лечения.

Более выраженные положительные сдвиги нами были выявлены во Па подгруппе пациентов без коморбидной патологии, получавших оптимизированную терапию с включением альфа-токоферола ацетата. Так, общий балл ПВН значимо снизился и составил $7,2 \pm 0,7$ ($P < 0,001$) у пациентов Па подгруппы, что свидетельствовало о наличии влечения легкой степени.

Регистрировалось значимое снижение выраженности идеаторного компонента в 2,6 ($P < 0,001$) раза, аффективного – в 2,4 ($P < 0,05$) раза,

52

поведенческого – в 2,8 ($P < 0,01$), нарушений сна – в 1,9 ($P < 0,001$) раза по сравнению с показателями до лечения.

Таким образом, несмотря на проводимую стандартную терапию синдрома зависимости от опиоидов, патологическое влечение к наркотику характеризовалось средней степенью выраженности. Использование оптимизированной терапии позволило достичь значительной положительной терапевтической динамики психопатологических расстройств в постабстинентном периоде.

Сравнительный анализ показателей ОС в процессе лечения показал, что при стандартном способе лечения пациентов, уровень МДА был значимо выше показателя до лечения в группе пациентов с сопутствующим поражением печени и значимо не отличался от показателя до лечения в группе сравнения, что указывает на отсутствие эффекта стандартной терапии на показатели ОС. Более того, у лиц имеющих поражение печени, ОС на фоне стандартной терапии усиливался. При использовании альфа-токоферола в составе оптимизированной терапии отмечалось понижение уровня МДА у пациентов обеих групп, хотя его концентрация не достигала контрольных величин. Обращает внимание, что активность каталазы восстанавливалась до контрольного уровня у всех пациентов и статистически не отличалась от уровня контрольной группы. Также примечательно то, что имелись достоверные отличия эффективности оптимизированной терапии с включением антиоксиданта относительно стандартной по показателям МДА, СМП и каталазы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по докторской диссертации на тему «Клинико-патогенетические аспекты и оптимизация терапевтической

тактики при героиновой наркомании (клинико-экспериментальное исследование)» представлены следующие выводы:

1. Наиболее значимыми социально-психологическими факторами, способствующими возникновению коморбидной соматической патологии печени (хронический вирусный гепатит В и С) у лиц, зависимых от опиоидов, являются: ранние сроки первой пробы психоактивных веществ (10,3%), раннее начало систематической наркотизации с преимущественным парентеральным способом введения наркотика (31,5%), множественное употребление наркотиков в ближайшем окружении (45,1%).

2. Коморбидная соматическая патология печени (хронический вирусный гепатит В и С) способствует увеличению продолжительности и утяжелению клиники опиоидного абстинентного синдрома за счет преобладания психопатологических, алгических, диссомнических расстройств (34,6% против 16,3% в группе без коморбидности).

3. Распределение частоты патологического влечения к наркотику выявило, что тяжелая степень выраженности патологического влечения к наркотику характерна для 36,9% зависимых от опиоидов с коморбидной

53

соматической патологией (хронический вирусный гепатит В и С) и 8,6% зависимых от опиоидов без коморбидной патологии, доказывая вклад фактора коморбидности на тяжесть заболевания.

4. Исследование личностных особенностей выявило, что наркозависимые с хроническими вирусными гепатитами В и С представляют собой личности с выраженными трудностями в социальной адаптации, тревогой и депрессивным фоном настроения, которые чаще были связаны с состоянием своего физического здоровья. Зависимые от опиоидов с коморбидной патологией обнаруживали экстернальный локус контроля и характеризовались незрелостью личностных, эмоционально-волевых характеристик, когнитивных функций, обнаруживая корреляционную связь с длительностью заболевания.

5. Коморбидная патология печени при зависимости от опиоидов способствует достоверно более выраженному системному окислительному стрессу и снижению антиоксидантной системы крови. Интенсивность генерации активных форм кислорода в крови у зависимых от опиоидов возрастает с увеличением длительности наркотизации и сопутствующим поражением печени, проявляясь увеличением малонового диальдегида, среднемолекулярных пептидов и угнетением активности каталазы относительно контроля. Корреляционный анализ выявил положительную взаимосвязь длительности абстинентного синдрома у зависимых от опиоидов с коморбидной патологией с повышенными значениями среднемолекулярных пептидов ($r=0,56$) и отрицательную корреляцию с активностью каталазы ($r=-0,66$).

6. Одним из молекулярных механизмов патогенеза зависимости от опиоидов является выраженный окислительный стресс, проявляющийся

продолжительным усилением генерации активных форм кислорода в субклеточных фракциях печени и сердечных тканях на фоне истощения эндогенной антиоксидантной защиты и накопления продуктов деградации белков – среднемолекулярных пептидов. Установлена триггерная роль активных форм кислорода в деградации макромолекул белков сердечных тканей, что свидетельствует о развитии продолжительного эндотоксикоза, миокардиальной дисфункции даже после компенсации окислительного стресса, осложняя течение абстиненции.

7. Оптимизированная терапия с включением антиоксиданта – альфа токоферола ацетат оказывает существенное влияние на показатели окислительного стресса и антиоксидантной системы крови зависимых от опиоидов за счет снижения уровня малонового диальдегида, восстановления активности каталазы до уровня контроля. Обоснована необходимость раннего включения антиоксидантов в комплекс лечебных мероприятий, что позволяет повысить эффективность терапии, достоверно уменьшая продолжительность опиоидного абстинентного синдрома и тяжесть патологического влечения к наркотику.

54

**SCIENTIFIC COUNCIL 14.07.2016.TIB.19.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCES AT TASHKENT
INSTITUTE OF POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION TASHKENT
PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

ABDULLAEVA VASILA KARIMBEKOVNA

**CLINICAL AND PATHOGENETIC ASPECTS AND
OPTIMIZATION OF THERAPEUTIC TACTICS
IN HEROIN ADDICTION
(clinical and experimental study)**

**14.00.18 - Psychiatry and addiction
(medical sciences)**

ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION

TASHKENT – 2017

55

The theme of the doctoral dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No. 30.09.2014/Б2014.5.Tib436

The doctoral dissertation has been carried out at Tashkent Pediatric Medical Institute.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English) languages on the website of the Scientific Council at www.tipmi.uz and on the website of “Ziyonet” information educational portal at www.ziyonet.uz.

Scientific consultant: Khodjaeva Nazira Islamovna

Doctor of Medicine, professor

Official opponents: Zrazhevskaya Inna Alexandrovna

Doctor of Medicine (Russian Federation)

Agranovskiy Mark Leyzerovich

Doctor of Medicine, professor

Sabirova Rikhsi Abdukadirovna

Doctor of Medicine, professor

Leading organization: Yerevan state medical university named after Mkhitar Heratsi
(Republic of Armenia)

The defence of the dissertation will be held on “___” _____ 2017, at ___ at the meeting of the Scientific Council No.14.07.2016.Tib.19.01 at Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007, Tashkent city. Phone/fax: (+99871) 2681744, e-mail: info@tipme.uz),

The doctoral dissertation can be reviewed at the Information Resource Centre of Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (is registered under No ___) (Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007, Tashkent city. Phone/fax: (+99871) 2681744).

The abstract of dissertation is distributed on “___” _____ 2017
(Registry record No ___ dated “___” _____ 2017)

D.M. Sabirov

Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific
Degree of Doctor of Sciences, Doctor of Medicine, Professor

N.N. Ubaydullaeva

Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of
Scientific Degree of Doctor of Sciences, Candidate of Medicine,
Associate Professor

U.Kh.Alimov

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on
Award of Scientific Degree of Doctor of Sciences,
Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (annotation of the doctoral dissertation)

Topicality and relevance of the theme of the dissertation. According to the UN Office on Drugs and Crime, in 2014 the total number of people in the world who used drugs was 247 million people aged 15 to 64 years, of these, about 10-13% are the group suffering from drug addiction ¹. In addition, the number of opiate (opium, morphine and heroin) users totalled about 17 million people throughout the world, of these, 12 million are injection narcotic users. The injection drug intake significantly contributes to the epidemic of viral hepatitis B and C in all parts of the world. According to the data of “The UN World Drug Report for 2016”, 1.6 million people who use injected drugs are infected with the human immunodeficiency virus, 6 million are living with hepatitis C.

During the years of independence, as a result of systematic measures in the organization of drug treatment services in line with modern requirements, there were achieved positive changes in our country in rendering narcological medical assistance for the prevention and diagnosis of drug addiction, treatment and medical and social rehabilitation of drug addicts. According to the National

Information and Analytical Centre for Drug Control of the Republic of Uzbekistan, the ratio of primary morbidity of drug abuse decreased 1.6 times in 2015.

At the global level, much attention is paid to the study of the role of personality-biological, social, psychological, clinical and psychopathological features, as well as a variety of pathophysiological and biochemical processes based on experimental studies in the pathogenesis and progression of opioid dependence with comorbid medical conditions for further optimization of rehabilitation measures. In this, the study of the features of comorbid somatic pathology in heroin addiction, in-depth studies of pathobiochemical changes and optimization of treatment strategies to reduce the recurrence of the disease and to achieve sustainable remission is relevant and significant.

This dissertation research to a certain extent serves for the implementation of the tasks set out in the in the Government Program “The year of a healthy child” approved by Decree PD-2133 of the President of the Republic of Uzbekistan of 19 February 2014, the Decree PD-1652 of the President of the Republic of Uzbekistan “On measures to further deepen the reform of the health system” of 28 February 2011, the Resolution No.11/11 of the State Commission of the Republic of Uzbekistan on Drug Control “On the program of comprehensive measures to counter drug abuse and drug trafficking for 2011-2015” of 8 August 2011, the Resolution No. 01-14/47-17 “On the program of measures to counter drug abuse and drug trafficking for 2016-2020” of 17 June 2016, as well as in other legal normative and legal acts adopted in this area.

Relevance of the research to the priority areas of science and technology development of the republic. The dissertation research was performed in accordance with the priority direction VI “Medicine and Pharmacology” of science and technology development of the Republic.

⁻¹ UNODC, United Nations Office on Drugs and Crime World Drug Report 2016// <http://www.unodc.org/wdr2016/>

Review of international scientific researches on the topic of the dissertation². The scientific researches on the study of the pathogenic aspects and optimization of treatment tactics due to opioid drug addiction are being carried out in the leading scientific centres and higher educational institutions of the world, including the National Institute on Drug Abuse (USA), Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience (England), Centre for Addiction and Mental Health (Canada), National Center for Education and Training on Addiction (Australia), Seoul Alcohol and Drug Treatment Centers (Korea), European Psychiatric Association, Saints Cyril and Methodius University of Skopje, (Macedonia), National Research Center on Addictions (Russian Federation), Republican Drug Addiction Centre and Tashkent Pediatric Medical Institute (Uzbekistan).

As a result of the researches held in the world on the diagnosis and treatment of heroin addiction, a number of scientific results were obtained, including: it was pathogenetically substantiated the neurobiological aspects and optimization of therapeutic approaches to heroin addiction in biological samples in vitro and in

rodents in vivo (National Institute on Drug Abuse, USA); it was proven that the abuse of heroin intensified lipid peroxidation with reduced antioxidant levels in the blood of patients (Saints Cyril and Methodius University of Skopje, Macedonia); modern methods of diagnosis and treatment of heroin addiction were improved (Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, England); the participation of γ -aminobutyric acid systems in the formation of tolerance and dependence to the drug was proven (National Research Center on Addictions, Russian Federation).

In the world, in the solution of problems of clinical and pathogenetic aspects, pathobiochemical features and optimization of therapeutic approaches to heroin addiction, scientific researches are being carried out in a number of priority areas, including: substantiation of the relationship of the imbalance of pro- and antioxidant systems and the process of apoptosis in the pathogenesis of heroin addiction; development of modern diagnostic methods to identify molecular genetic and pathochemical changes; further improvement of diagnosis standards and treatment of diseases based on systemic oxidative processes. **The degree of study of the problem.** Many scientists (Agibalova T. 2015; Bisaliev R.V., 2013; Patel R. et al, 2015; Zaitso K. et al, 2015; Kampman K., 2015) devoted their works to the study of the pathogenic mechanisms, optimization of treatment and rehabilitation measures at heroin addiction. According to the literature, the role of biological and genetic factors in the pathogenesis of heroin addiction was proven (Ducci F., 2012; Kibitov A.O., Anokhina I.P., 2016; Panchenko L.F., 2012). A study of genetic polymorphism of the key enzymes of the first and second phases of xenobiotic detoxification system in heroin addicts showed a high progredient connection type of the disease in patients with the “fast” and “ultrafast” opiate inactivation type under the influence of CYP2D6 (cytochrome isoform P450) (Magne L., 2010).

² Review of foreign researches on the topic of the dissertation is based on: <http://www.kcl.ac.uk/ioppn/index.aspx>; <https://www.drugabuse.gov/>; <http://www.camh.ca/>; <http://nceta.flinders.edu.au/>; <https://www.ukim.edu.mk/>; <http://www.nncn.ru>

In our Republic, scientific researches on the problem of opioid dependence showed that the personal characteristics of patients lead to the disruption of remission and relapses of diseases, which is important when carrying out medico social rehabilitation aimed at personal and characterological disorders of patients with heroin addiction (Tursunkhodjaeva L.A., Bakhramov F.S., 2014; Agranovsky M.L., 2014; Shigakova F.A., 2015; Ashurov, Z.Sh., 2016). However, they did not take into account the role of pathochemical mechanisms underlying these phenomena, concomitant somatic pathology in the development of the consequences of heroin addiction, as well as its impact on the periods of remission and relapses of diseases, the need for application of antioxidants in a complex optimized treatment of the disease.

According to the WHO standards, the treatment of patients with dependence on opioids must include an integrated pharmacological and psychosocial

interventions (WHO, 2009). It does not give due attention to the application of drugs in the treatment of dependence on opioid, stabilizing the cell membrane and inhibiting the activation processes of active oxygen species, thus, existing therapies do not fully affect all stages of pathogenesis of opioid dependence (Hasin, M.A. et al., 2015; Cunha-Oliveira T. et al., 2013).

However, there is no consensus regarding diagnostic criteria and treatment of addiction to opioids occurring with comorbid somatic pathology, peculiarities of development of personality changes, disorders of social adaptation, which greatly reduce the quality of life of patients. The study of the association between biochemical indicators and clinical-psychological peculiarities of manifestations of opioid dependence on the basis of experimental studies suggests the possibility of predicting the severity of the disease and optimizing therapeutic approaches. In connection with the above data, the actual problem is the optimization of therapeutic approaches in the treatment of opioid addicts taking into account clinical and pathogenetic characteristics of the disease.

Connection of the theme of dissertation with the scientific-research works of the higher educational institution, where the dissertation was conducted. The dissertation work was performed in accordance with the plan of scientific research works of Tashkent Pediatric Medical Institute “Clinical, pathogenetical and psychopathological characteristics, optimization of methods for early diagnosis and treatment, prevention of mental and narcological diseases in the age aspect” and within the framework of the applied grant ITSS 29-8 “Development of a pathogenetic therapy based on the study of somatic complications of opium addiction in adolescence”.

The aim of the research is determining the clinical, psychopathological and pathochemical aspects of opioid dependence with subsequent optimization of therapeutic approaches.

The tasks of the research:

- to study the relationship and significance of social and psychological risk factors for dependence on opioids;

- to assess the impact of comorbidity (chronic viral hepatitis B and C) on clinical and psychopathological disorders in the process of actualization of the

59

- pathological craving for the drug;

- to analyze the clinical and psychological characteristics of the people dependent on opioids in the presence of comorbidity;

- to determine the degree of blood systemic oxidative stress in people dependent on opioids in the presence of comorbidity;

- to assess the level of generation of active oxygen forms and condition of the antioxidant system in the subcellular fractions of the liver and cardiac tissues during acute and chronic drug addiction to opiates in the experiment;

- to develop optimized therapeutic tactics when opioid dependence taking into account the clinical, psychological and pathochemical characteristics of the disease.

The object of the research were 346 patients with opioid dependence aged from 17 to 56 years and 74 adult male rats.

The subject of the research are socio-psychological, amnestic, clinical and psychopathological characteristics of patients with opioid dependence, for the biochemical analysis of blood serum, in an experiment - mitochondrial and microsomal fractions of the liver, heart homogenates.

The methods of the research. Clinical, psychopathological, catamnestic, experimental, psychological, biochemical and statistical methods were used in the research. In a pilot research, we used electronic microscopy and biochemical methods.

The scientific novelty of the research is as follows:

the relationship between premorbid social deviance, genetic predisposition to drug dependency and socio-psychological factors that contribute to the occurrence of comorbid somatic diseases (chronic viral hepatitis B and C) in individuals dependent on opioids has been proved;

features of the opium withdrawal clinical symptoms and craving for the drug, taking into account the comorbid somatic pathology (chronic viral hepatitis B and C) have been disclosed;

the effect of concomitant liver disease (chronic viral hepatitis B and C) on the intensity of systemic oxidative stress and significant reduction of antioxidant system in the blood of the patients with opioid dependence have been proved;

on the model of acute and chronic drug addiction, we defined the key link of pathogenesis characterized by prolonged increased generation of active oxygen forms in the subcellular fractions of liver and heart tissues on a background of the depletion of endogenous antioxidant defense and accumulation of protein degradation products – middle molecular peptides in the experiment;

based on the results of the experimental study, we pathogenetically substantiated the necessity of the early inclusion of antioxidants in complex therapeutic measures in heroin addiction and the need for their depot in the liver in the treatment of drug addiction.

Practical results of the research are as follows:

we substantiated the relationship of socio-psychological factors and patterns of clinical course of the disease with comorbid somatic pathology (chronic viral hepatitis B and C) in individuals with opioid dependence;

60

we highlighted the predominant components of the pathological attraction to drugs and features of the course of the withdrawal syndrome in people dependent on opioids with comorbid somatic pathology (chronic viral hepatitis B and C);

we determined the psychological personal characteristics and orientation of the motivational sphere, as well as the intensity of oxidative stress in people dependent on opioids with comorbid somatic pathology (chronic viral hepatitis B and C);

we developed a computer program to assess the pathological attraction to drugs and to determine the dynamics of the disease during treatment; we worked

out the optimization of the therapeutic tactics in dependence on opioids with comorbid somatic pathology (chronic viral hepatitis B and C) taking into account the pathochemical and psychopathological characteristics of withdrawal syndrome and pathological attraction to drug;

The reliability of the research results is justified by the correctness of the theoretical approach and methods applied in the research, accuracy of the tests performed, a sufficient number of patients, the treatment of statistical methods of research, the comparison of the obtained results with foreign and domestic researchers, and confirmation of the obtained results by the authorities.

The scientific and practical significance of the research results. From a scientific point of view, we grounded the theoretical significance of the obtained results of the research; the conclusions and proposals make a significant contribution to the study of socio-psychological, clinical-dynamic and biochemical characteristics of opioid dependence based on the process of formation of the disease, comorbid disease and the severity of oxidative stress; we also optimized the therapeutic approaches of the disease.

The practical significance of the results of the research is the possibility of using a computer program for multifactorial assessment of attraction to drug and taking into account the dynamics of the disease and comorbid pathology using therapeutic programs at rehabilitation institutions, and also reduce the recurrence and consequences of the disease and improves the quality of life of the patients with heroin addiction.

Implementation of the research results. The obtained scientific results of the scientific research of pathogenetic aspects and optimization of therapeutic tactics in case of heroin addiction were approved and implemented as methodological recommendations “The clinical, psychopathological and psychological diagnostics of personality disorders in heroin addiction defining the tactics of rehabilitation” (Certificates of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No.8H/153 of 24 May 2012; No.8H-d/69 of 11 December 2015). These methodological recommendations contribute to the improvement of methodological basis of clinical and psychological diagnosis of personality disorders in patients with heroin addiction;

the obtained scientific results on the study of formation, clinical and psychological characteristics, diagnosis, treatment and rehabilitation measures in case of heroin addiction were introduced in practical health care, including in the work of the regional narcology dispensary in Jizakh region and a regional

61

narcological clinic of Khorezm region (Certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No.8H-d/69 of 11 December 2015). The implementation of the scientific results helped to improve the social adaptation of patients, to prevent relapses, increase the terms of remission up to 6.6 months and decrease the number of hospital admissions by 1.7 times.

Testing of the research results. The results of the research were presented at 14 scientific and practical conferences, including 10 international conferences:

“Science, Technology and Higher Education” (Canada, 2012), 6th International Congress on Psychopharmacology (Turkey, 2014), “Psychology of the 21st Century” (Russia, 2011), “Modern Problems of Biological Psychiatry and Addiction” (Russia, 2013), “Mental Health in Germany and Russia: a clinical and research initiative” (Russia, 2013), “Psychiatry at the stage of reforms: problems and prospects” (Russia, 2015), “Topical issues of mental health” (Russia, 2015), “Actual problems of psychiatry, narcology, psychotherapy and clinical psychology” (Russia, 2016), “Mental disorders of affective and schizophrenic spectra: questions of diagnostics, treatment and comorbidity” (Russia, 2016), “Concomitant pathology in psychiatry and narcology: problems of diagnostics, treatment, rehabilitation, resocialization” (Russia, 2016); at 4 republican conferences: “World mental health day” (Tashkent, 2014), “Organization of services for mental health of the population” (Tashkent, 2014), the 1st Congress of psychiatrists of Uzbekistan (Tashkent, 2015), “Actual problems of postgraduate training of doctors and new horizons of medicine” (Tashkent, 2007), and were discussed at a scientific seminar at the Scientific Council of Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (Tashkent, 2016).

Publication of the research results. A total of 37 scientific works were published on the topic of the dissertation, of these, 15 articles were published in the journals recommended by the Supreme Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publication of basic scientific results of doctoral dissertations, including 13 in national and 2 in international journals.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation is presented on 190 pages, consisting of an introduction, 7 chapters, conclusions and a list of references.

THE MAIN CONTENT OF THE DISSERTATION

In the introduction, the topicality and relevance, the aim and tasks of the conducted research were substantiated, the object and subject of the research were characterized, the relevance of the research to the priority areas of science and technology development of the republic was shown, the scientific novelty and practical results of research were disclosed, scientific and practical significance of the obtained results and implementation of the research results were revealed, information about the publication of the research results and the structure of the dissertation were presented.

The first chapter of the dissertation titled “**The current state of the question of the pathogenetic mechanisms and principles of treatment of opioid**

dependence” provides the analysis of theoretical aspects of the problem of clinical and social peculiarities of formation of dependence on opioids, studies the features of comorbid disorders in opioid dependence, pathogenetic mechanisms of opioid dependence, discloses the issues of oxidative stress during anaesthesia by opioids, analyzes the carried out research works on the treatment of opioid dependence, as

well as identifies the unresolved or requiring the clarification of aspects of this problem.

In the second chapter of the dissertation titled **“Characteristics of the material and research methods”**, the materials and methods of the research including a general characterization of clinical, psychopathological and experimental research methods are described.

The prospective study included 346 individuals, including 331 (95.7%) males aged from 17 to 56 (32.8 ± 0.39) and 15 (4.3%) females aged from 22 to 36 (28.5 ± 1.46) years with the opioid addiction.

The diagnosis was established according to the classification of drug addiction (Pyatnitskaya I.N., 1994), which according to the International Statistical Classification of Diseases and Problems Related Health (revision 10, 1995) corresponds to the rubrics “Mental and behavioral disorders due to use of opioids; dependence syndrome (F11.2 code)”. To analyze the importance of socio psychological and clinical-dynamic factors in the development of opioid dependence, the examined patients were divided into 2 groups by us. The first (main) study group of opioid dependents combined with chronic viral hepatitis B and C consisted of 184 (53.2%) people aged 17-56 years. The average age was 32.7 ± 0.54 . Inclusion to the group was performed on the basis of the following criteria: voluntary drug treatment, the presence of somatic disorders, the lack of significant decrease of intelligence and other mental disorders and, respectively, the indications for dynamic monitoring by a psychiatrist prior to the development of drug pathology, no history of endured severe cranial trauma, stroke, myocardial infarction. The second (comparison) group ($n=162$) included the opioid dependents without physical illness at the age of 17-54 years. The average age was 32.5 ± 0.53 . The analysis of the distribution of patients by age qualification in the groups showed predominance in all groups of people aged from 31 to 40 years: 83 (45.1%) and 76 (46.9%) respectively in the main and comparison groups. Duration of opioid abuse was predominantly between 5 to 10 years in the main group (67 - 36.4%) and the comparison group (54 – 33.4%), indicating the comparability of groups. The level of education was one of the main characteristics of the social status of patients reflecting their adaptive abilities. Most of the studied patients in the main and comparison groups had a secondary or specialized secondary education - 148 (80.4%) and 116 (71.6%) patients respectively.

One of the objective indicators of social and personal maladjustment of opioid dependents includes the state of interpersonal relationships in the family. Thus, during the study of marital status of the patients included in the study, it was found that among the representatives of the main group there were substantially more disharmonious family relationships (33.2%) and divorced (30.4%). Analyzing the main areas of activity of the patients, we found that the social

employment of the patients was mainly determined by occasional jobs: 86 (46.7%), and 52 (32.1%) patients of the main and comparison group respectively. At the same time, 25 (13.6%) and 37 (22.8%) patients continue to study in the

main group and the comparison group, which may affect in the future on the assessment of the patients' quality of lives. The findings revealed that the adaptation of professional capabilities were significantly reduced in the main group.

Next, we conducted an analysis of the spectrum of co-morbidities in the somatic status of the studied patients. In both surveyed groups, we found that the most common somatic diseases were diseases of the digestive tract. In 100% of the studied patients in the main group, chronic liver diseases - chronic viral hepatitis B and C were diagnosed. Gastric ulcer and duodenal ulcer and chronic gastritis were detected in 76 (41.3%) patients in the main group and 51 (31.5%) patients in the comparison group.

The analysis of the family history on drug treatment and mental illnesses with 1-degree relatives (parents, siblings) showed the fact that alcohol dependence sufficiently evidences the participation of hereditary diseases in the formation of addictive behavior. The largest share occupied burdened alcohol dependence in both groups - 79 (42.9%) and 82 (50.6%) patients respectively. At the same time, 25 (13,6%) patients in the main group and 14 (8.6%) patients in the comparison group were burdened by drug addiction. Mental illnesses (schizophrenia, personality disorders, affective disorders) with relatives were in 23 (12.5%) patients of the main group and 28 (17.3%) patients in the comparison group. However, the studied groups showed no family history in 57 (31.0%) and 38 (23.5%) patients in the main and comparison groups, respectively. Follow-up monitoring was carried out within 6 months - 12 months in 93 (26.9%) patients.

All the patients underwent clinical, laboratory and instrumental studies with the evaluation of psychiatric, neurological and somatic status; in addition, biochemical studies to determine the parameters of lipid peroxidation (LPO) in serum (malondialdehyde (MDA), middle molecules peptides (MMP), catalase) were performed twice in 52 observed patients, and in 12 healthy patients of the control group. As psychological research methods we selected M.A. Vinnikova's (1999) clinical scale of skilled assessment of pathological craving; the dynamics scale of psychopathological and somatovegetative manifestations in the structure of the opium withdrawal syndrome; the Mini multifactor questionnaire (Mini Mult) for the study of personality; J. Rotter's questionnaire "Level of subjective control" adapted by E.F. Bazhin, S.A. Golyunkina, A.M. Etkind (1998).

Based on the results of the study we optimized the treatment strategies with the inclusion of pathogenetic therapy with an effect on metabolic processes with the use of antioxidants, applied individual approaches to the indication of psychotropic drugs within the framework of the existing treatment standards. To adequately assess the dynamics of the treatment, the randomized patients of the main group were divided into 2 subgroups: Ia - 35 patients who were prescribed an optimized drug therapy including alpha-tocopherol acetate 1 tablet (400 mg) 2 times a day for 20 days; Ib - 33 patients who received only standard therapy. To

- 32 patients who were prescribed an optimized therapy including alpha-tocopherol acetate product 1 tablet (400 mg) 2 times a day for 20 days; IIb - 32 patients who received only standard therapy.

The experiment was conducted on white rats weighing 120-140g, sexually mature males in 2 series of experiments. In each series, we used 10-12 animals. As control, 10 rats of the same age and weight were used. The rats were injected kodatset codeine drug which is converted in the liver to morphine. In the 1st series of experiments, we reproduced the model of acute intoxication by opiates. The drug was administered at a dose of 25.0 mg per os 100 g body weight (single intragastric administration). In the 2nd series of experiments, we reproduced the model of chronic intoxication by opiates, in connection with which the kodatset codeine drug was administered at a dose of 10.0 mg per os 100 g body weight (intragastric administration) on a daily basis for 10 days. After cancelling the drug, we slaughtered the animals by decapitation under ether anesthesia on 3, 7, 14 days.

All the obtained data during the study were subjected to statistical processing on a personal computer Pentium IV with the help of the software package Microsoft Office Excel 2013, including the use of built-in functions for statistical processing.

The third chapter of the dissertation titled **“Clinical and psychopathological features of the formation and dynamics of pathological craving for opioids”** presents the results of clinical and psychopathological study of patients with the assessment of the influence of factors of premorbid background on the formation of pathological craving for opioids, clinical and dynamic peculiarities of the various stages of the disease and peculiarities of remission in dependence on opioids.

The analysis of the microsocial environment of the examined patients before the formation of opioid dependence showed that a significant part of patients' parent families were incomplete (77 (41.9%) patients of the main group and 63 (38.9%) control group patients), asocial (respectively 48 (26.1%), and 42 (25.9%) or there was a combination of these symptoms suggesting a significant specific violations of family structure among the surveyed population. It is important to note that the authority of the streets considerably prevailed over family authority in a group of patients with comorbid disorders (85.9%, $P < 0.001$).

A risk factor for teen involvement in psychoactive substance use can be considered as any kind of inharmonious conditions of education. So, for the representatives of the main group, conflict relations in parent families (15.8%, $P < 0.05$) are more typical, often in the atmosphere of father or mother's alcohol abuse.

A significant factor contributing to the development of dependence are premorbid characterological features of the person. The analysis of premorbid personality traits dependent on opioids showed that an unstable personality type was dominant in the first and second group of patients, and was 34.8% and 29.6%, respectively. This fact is consistent with the literature data (I.H. Pyatnitskaya,

2008). Also, we should note the predominance of conformal type of patients in the control group (11.8%, $P<0.05$) than in the main group (4.9%).

During the study we examined the characteristics of deviant behavior in patients prior to the formation of drug dependence in accordance with the classification of E.V. Zmanovskaya (2004, 2008): aggressive, delinquent, addictive, suicidal behavior. The study found that in 50 (27.2%) individuals of the main group at the primary school age there was observed aggressive behavior (petty hooliganism, violence against younger children or their peers, cruelty to animals), whereas the indicator in the control group was 1.52 times less (17.9%) ($P<0.05$). Attention is drawn to the fact that addictive deviant behavior occurred significantly more frequently in the patients of the main group (20-10.9%) in relation to the comparison group (10-6.2%). In general, social deviation in the premorbid formation of opioid dependence in the main group was more frequent than in the control group ($P<0.001$).

Based on the study of features of formation and course of the disease in the examined patients we analyzed the risk factors for the formation of craving for the drug and the development of comorbid somatic pathology in opioid dependence. One of such factors is the age of onset of substance use. It was found that the early age of initiation to alcohol ranged from 13 to 15 years in the groups of the studied patients and had no significant difference. The main part of the main group of patients (34.2%) and control group (32.1%) first tried alcohol at the age of 16-20 years. The patients explained in detail the circumstances of the first episode of alcohol. At the same time, the first alcoholic samples were accompanied by a change in mental status and euphoric feelings, which in turn is important in the formation of craving for the drug.

We have found that the most common first narcotic substance was cannabis drugs - marijuana, hashish in the main group in 60.9% of patients, in the control group - 43.2%. The experience of a number of cannabinoid drug use was started in 31.5% of patients in the main group at the age of 13-15 years, whereas this figure in the comparison group was 17.9% ($P<0.01$). In the comparison group, the patients who never tried cannabinoids (56.8%) prevailed, whereas in the main group, the figure was 39.1%.

The first trials of opium drugs occurred in the surveyed persons of both groups aged 15-20 years and had no statistical difference (56.5% of patients of the main group and 51.9% of patients of the control group, respectively). The earliest introduction to opium drugs (heroin) - up to 15 years – was noted in the main group (10.3%), which was significantly different from the control group (3.7%, $P<0.05$).

During the study, we found out that the reason for the beginning of drug use was called the search for new feelings: 32 (17.4%) patients of the main group and 92 (56.8%) patients of the control group, the desire to keep up with the group: 77 (41.8%) and 53 (32.7%) and the resolution of the internal conflict: 75 (40.8%) and

17 (10.5%), respectively. It should be noted that the involvement in narcotization in a random company in the main group occurred 2.1 times more frequently - 52

66

(28.3%) and 23 (14.2%) patients in the main and control groups, respectively ($P < 0.01$).

The analysis of the methods of the first trial of opioids showed that the first intranasal reception was recorded approximately at the same rate in the main group (27.7%) and the control group (27.2%). It was found that taking opiates by smoking occurred in 47 (25.6%) and 52 (32.1%) patients in the main and control groups, respectively - and quickly changed to parenteral. The comparative analysis showed that in the main group, 58 (31.5%) patients in the formation of the disease began to receive the first opioids parenterally, that is significantly more than the patients in the control group - 25 (15.4%, $P < 0.001$). This fact is a risk factor for the development of comorbid blood-borne liver disease (viral hepatitis B, viral hepatitis C).

The analysis of drug treatment history of the studied patients showed that the average age of the patients in the main group who started systematic narcotic drugs was 18.7 ± 0.8 , while in the control group it was 21.5 ± 1.1 ($P < 0.05$).

Multiple drug use in the nearest environment was typical for the representatives of the main group of patients with comorbid disorders (83 -45.1%, $P < 0.001$), while the absence or single use of drugs in the immediate vicinity was more typical for the representatives of the control group (63 - 38.9%, $P < 0.001$) patients. The obtained results show the interdependence of infectious forms of comorbid pathology with the presence of significant amount of drug users in the immediate vicinity. This fact explains the propagation mechanisms of comorbid disease in the population of dependents on opioids.

Thus, the early age of initiation, type and method of use of psychoactive substances significantly affects the formation of craving for the drug and the occurrence of comorbid disease in opioid dependence. It may be noted that the direct impact on the formation of the craving for the drug has socio-psychological factors.

During the study, we did a comparative analysis of clinical-dynamic features of opium withdrawal syndrome (OWS) and the craving for drugs in the group of dependents on opioids with comorbid disorders and the control group.

One of the main manifestations of opioid dependence syndrome, which occurs after the termination of a long-term intensive use of the drug is opium withdrawal symptoms. Between-group differences were revealed in the clinic OWS, which were expressed by psychopathological, algic, dissomnic and somatovegetative disorders. So, in the main group of patients, there was observed much less severity somatovegetative components of OWS expressed by such symptoms as watery eyes, runny nose, rash - 2.1 ± 0.08 , whereas in the control group, the figure was 2.7 ± 0.06 . The shown symptoms were significantly more often detected in the control group individuals (34.6% - 56 patients) than in the

patients of the main group (16.3% - 30 patients) ($P < 0.001$). The comparison of symptoms of OWS in the patients of both groups showed significant differences in the severity of algic symptoms (in the main group patients – 2.9 ± 0.05 and in the control group – 1.9 ± 0.08 points, $P < 0.001$). The severity and duration of affective disorders such as anxiety, dysphoria, irritability, depressed mood in the OWS

67

structure was almost twice more intense in the patients of the main group than that of the control group patients (2.8 ± 0.05 and 1.6 ± 0.08 ; $P < 0.001$). It is necessary to note that anxiety was more common in 90 (48.9%) of patients of the main group than in the control group (35 patients – 21.6%) ($P < 0.05$). Emotional lability with the same frequency was recorded in both groups of the surveyed patients - 26 (14.1%) patients and 32 (19.8%) patients, respectively. The depth of dissomnic disorders in the patients with comorbid disorders was significantly greater than that of the control group of patients (2.7 ± 0.05 and 2.3 ± 0.07 ; $P < 0.001$). It turned out that the severe degree of withdrawal symptoms occurred in the main contingent of the group 1.4 times more frequently than in the control group ($P < 0.001$). Thus, the severity of withdrawal symptoms in the main group was regarded as severe in 144 (78.3%) patients, average - in 40 (21.7%) patients.

In the postwithdrawal period, mental, affective, behavioral and dissomnic components of craving for the drug (CD) were detected in all the examined patients. The analysis of the severity of the CD in opioid dependents of both groups showed that the quantitative assessment of craving for opioids was in the amount of 15.3 ± 0.3 points in the main group, indicating a severe expression of CD. In the patients of the control group, the total points of the CD were significantly below 1.2 times and amounted to 12.9 ± 0.3 , which also indicates the severe degree of the CD ($P < 0.001$). The mental component characterized by the presence of the desire to use drugs was 2.7 ± 0.1 points in the main group, which exceeded that of the control group – 1.8 ± 0.1 points ($P < 0.001$). The affective component was 8.4 ± 0.1 and 7.3 ± 0.1 points, respectively. The behavioral component was 2.1 ± 0.1 points in the main group of patients, and in the control group it was 1.8 ± 0.1 points ($P < 0.05$). Sleep disorders had the same degree of severity in the study groups and amounted to 2.0 ± 0.1 and 2.1 ± 0.1 points in the main and control groups, respectively.

The distribution frequency of craving for the drug showed excess proportion of cases with an average degree of severity of attraction in the main group and the control group – 60.9% and 87.7%, respectively. It should be noted that in the main group of patients, CD severity was significantly higher than in the control group (36.9% vs. 8.6%, $P < 0.001$).

The formation of remission occurs after the postwithdrawal state. The follow-up study of 93 patients with opioid dependence showed that in 23.6% of cases - 22 patients, there was no remission in general. Situationally caused remission associated with the patients' stay in prison were observed in 12 (12.9%) patients. Therapeutic remissions were observed in 59 (63.4%) patients. The studies showed that the duration of remission over 12 months in the control group was 2.1

times significantly higher than in the main group. It should be noted the fact that the typology of remissions is also determined by the nature and severity of secondary addictive disorders. Those who had a single alcohol trial in the main group was observed in 10 (37.0%) patients, and in the control group - in 15 (46.9%). Apparently, this is due to the presence of concomitant chronic viral hepatitis B and C. The patients who had a single opiate (heroin) use in the remission amounted to 22.2% - 6 patients in the main group, and 15.6% - 5

68

patients in the control group. The formation of remission in this group of patients occurred with considerable difficulty, and a periodic use of hashish or marijuana occurred in 3 (11.1%) patients of the main group and in 2 (6.2%) control group patients. As can be seen from the above data, 41 (69,5 %) patients from among the dependent on opioids in therapeutic remission have been sporadic or occasional use of various psychoactive substances. Thus, we can say that the presence of secondary addictive disorders in therapeutic remission is an unfavorable factor affecting the duration and quality of remissions.

The fourth chapter **“Features of motivational orientation depending on the personal characteristics in the use of opioids”** presents the effect of comorbid somatic pathology on personal features with opioid dependence, the socio-psychological characteristics of the adaptive capacities of the persons dependent on opioids, as well as a correlation analysis of clinical indicators of opioid dependence and some psychological characteristics of the person. The study of personality characteristics was performed in 68 patients of the main group and 64 patients of the control group using a questionnaire (Mini-Mult) and determining the level of a subjective control (J.Rotter)

According to the results of the survey of dependents on opioids of the main group and the control group using the Mini-Mult questionnaire, the highest values in the obtained profiles were observed on the eighth scale (schizoid). So, in the main group of patients, the points on a scale of schizoid equaled 106.2 ± 8.9 , while in the control group they were 80.2 ± 6.9 points. At the same time, we observed the excess autization index by 1.3 ($P < 0.05$) times compared to the indicators of the control group patients. The authors of the method note that such characteristics as shut off, unproductivity, concern to sexual problems, anxiety, insomnia, increased fatigue, tiredness, obsessive fears are peculiar to the people with inflated figures on the scale of schizoid. It was found that in the patients of the main group, the values on the scale of hysteria reached 56.6 ± 2.2 points, which was significantly lower than in the control group – 63.9 ± 2.7 points ($P < 0.05$). Hysterical features such as demonstrativeness, the desire for recognition, self-centeredness, exaltation, immaturity, instability to stress, according to the received information, were typical of the surveyed groups of patients. Moreover, the patients of the control group were more insufficiently critical of themselves, superficial in their judgments, not able to bear the load and stringent requirements. An increase on a scale of psychopathy (70 T and above) – 77.9 ± 4.6 in the main group of patients and 70.9 ± 4.1 in the control group - testified about the difficulty of interpersonal

relations, social maladjustment and severe tensions. The analysis of the personality characteristics of the study groups of patients showed such features as hot temper and intemperance, and neglect of generally accepted norms of behavior. It was noted that the main group showed increased values for the sixth scale of paranoia, namely in the patients with comorbid pathology, the values were 69.0 ± 5.2 points. They were characterized by such personal characteristics as anxiety, suspiciousness, tendency to obsessions, and as a consequence, disorganization of the behavior due to these features. In the control group of patients, the figures were 65.9 ± 3.7 points.

69

Important diagnostic values have not only the value of indicators of the questionnaire, but also a combination of these indicators on the scales. Thus, the combination of high values for the eighth scale (schizoid) with a peak at the sixth scale (paranoia) revealed in the patients of the main group a tendency to dysphoria, increased suspicion, rancor and stubbornness. As a result of frequent conflicts, they became closed. At the same time, they blame the others for the violation of interpersonal relationships, the difficulties of life and emotional conflicts.

Thus, according to the results of our study, we can conclude that the overall configuration of the profiles of the questionnaire in the examined patients indicates pronounced adjustment disorders, disregard for accepted standards of behaviour, asocial and alienation, as well as their inherent suspicion, rancor, inability to extract the experience of the negative situations and a tendency to put the blame on others.

One of the most important psychological characteristics of the individual is the degree of independence, autonomy and human activity in achieving their goals, developing a sense of personal responsibility for events occurring to him with self esteem, self-regulation, independence and maturity of the individual. The analysis of the level of subjective control (LSC) suggests that the patients of the main group prevail externality over all scales, while in the control group, an internal type of control is detected by the scales: $I_d = 5.6 \pm 0.2$ (internality in the field of achievements); $I_s = 5.9 \pm 0.2$ (internality in family relations); $I_z = 5.8 \pm 0.2$ (internality in health and disease). This indicates the desire to control their relationship and indicates the presence of motivation to quit receiving drugs. It should be noted that the dependence on opioids with concomitant somatic diseases showed a low rate of general internality ($I_o = 4.1 \pm 0.1$), failures ($I_n = 4.2 \pm 0.1$) and industrial relations ($I_p = 4.0 \pm 0.1$). For the control group of patients, the average index of the level in subjective control on the scale were characteristic: in the areas of achievement ($I_d = 5.6 \pm 0.2$), health relationship ($I_z = 5.8 \pm 0.2$) and interpersonal relations ($I_m = 5.1 \pm 0.2$). The results indicate that the opioid dependence with comorbid somatic pathology relative to the control group were characterized by externality locus of control. Drug use in these patients formed a sense of helplessness, need for care, care of others, dependent on the opinions of others, low adaptability and fear of difficulties. For the control group, the average values of LSC are typical, which in situations may occur relative satisfaction with the quality

of their lives. In general, they are guided by internal motives, showing internality or externality depending on the situation. All of these options combine a certain type of maladjustment, individual personal style of experience and some methods of protection.

In connection with the above, we conducted a correlation analysis of the clinical characteristics of opioid dependence, the patient's age, duration of illness in the presence of comorbid disease and some psychological characteristics of the person. Thus, a strong direct correlation was detected between the duration of anesthesia over a year and the hypochondria index of Mini-Mult scale ($r=0.89$; $P<0.001$). At the same time, it revealed the presence of an average correlation relationship of the eighth scale with the patient's age ($r=0.57$) and the duration of

70

anesthesia ($r=0.62$) We noted that the duration of anesthesia over 1 year amounted to 91.3% of cases in the main group, in the patients of the control group - 87.6%. The average age of the patients of the main group and the control group was identical and amounted to 32.7 ± 0.54 and 32.5 ± 0.53 years respectively. These data indicate that the duration of anesthesia over 1 year is an independent risk factor for toxic and infectious hepatitis, the development of comorbid somatic pathology of the liver. The presence of correlations between the parameters of personal characteristics and duration of anesthesia is a reflection of the quantitative impact of comorbid joined liver pathology on the course depending on the relationship of opioids. The analysis of the relationship of LSC scale parameters with the patient age and disease duration in the main group showed the presence of a negative relationship. So, there was an inverse relationship between the average strength and duration of anesthesia scales I_o , I_p and I_z : $r = -0.63$, $r = -0.6$ and $r = -0.52$, i.e. the longer the duration of the disease, the lower the level of the subjective control. The results indicate that the level of the subjective control in opioid-dependent people is related to the duration of anaesthesia, involving not only the deeper personality changes, but also the presence of comorbidity of chronic toxic and infectious hepatitis.

When we conducted a correlation analysis of the components of a pathological inclination to drugs and age, we found that there was a direct correlation between the average power of all components of the craving for the drug, especially the strong correlation with the presence of affective disorders ($r=0.57$; $P<0.001$), and with the duration of the disease the relations were directly weak. At the same time, there is a positive link between disease duration and behavioral component ($r= 0.52$; $P<0.001$).

These data demonstrate that in opioid dependence, the duration of narcotization, which is inextricably linked with the accession of somatic diseases of the liver has a significant impact on the clinical manifestations and psychopathological personality traits.

The fifth chapter **“Oxidative stress in patients dependent on opioids”** presents the research results of the role of systemic oxidative stress (OS) in the pathogenesis of dependence on opioids. To estimate the intensity of lipid

peroxidation, we determined the level MDA, MMP and catalase in 52 male patients with the opioid addiction. For biochemical studies we established the following clinical groups: the main group – 25 dependents on opioids with chronic viral hepatitis B and C, the comparison group – 27 patients without comorbid pathology. The control group consisted of 12 clinically healthy individuals.

The analysis of the indicators of lipid peroxidation showed that the increase in the generation of reactive oxygen species (ROS) in the blood of patients with opioid dependence happened with the accession of liver damage.

We were able to identify that in the patients without comorbid diseases, there was 3 times increase in MMP ($P<0.001$) and 2.6 times increase in the MDA ($P<0.001$) due to lower activity of catalase by 1.5 times ($P<0.001$) compared to the control (Table 1).

71

Table 1

The generation of reactive oxygen species in the blood of opioid addicts

Group of patients	MDA, nmol/mg protein	MMP, CU/mg protein	Catalase, mmol H ₂ O ₂ /mln. erith * m	ALT, E / l
Control group (n=12)	0.51±0.09	0.021±0.001	40.1±1.7	30.3±3.9
Comparison group (n=27)	1.3±0.10***	0.063±0.009***	26.9±1.1***	39.4±2.7
Main group (n=25)	2.6±0.13***^^	0.109±0.012***^^	11.6±0.9***^^	72.8±5.1***^^

Note: * - differences relative to the significant data of the control group (** - $P<0.01$, *** - $P<0.001$), ^ - differences regarding the groups without significant comorbid diseases (^ - $P<0.01$, ^^ - $P<0.001$)

In the patients with comorbid disorders, the decrease of catalase activity was 3.5 ($P<0.001$) times, and MDA and MMP levels exceeded the control by 5.0 and 5.5 ($P<0.001$) times, respectively. Thus, we identified increased ROS generation in the blood of the patients of the main group compared to the comparison group.

The results obtained by us suggest the influence of concomitant narcotization liver injury on the degree of oxidative stress in the blood with opioid dependence. Liver damage sparsely manifests clinically, however, the functional lesions of hepatocytes (possibly cholangiocytes, Kupffer cells) indicate the system OS, which develops when the antioxidant capacity of the body and custody of

antioxidants in the liver are exhausted.

It should be mentioned the dependence of lipid peroxidation on the duration and severity of withdrawal symptoms, which is confirmed by the presence of correlations. The analysis of withdrawal symptoms revealed that the duration of abstinence moderately positively correlated with the level of MMP ($r=0.56$, $P<0.001$), negatively correlated with the activity of blood catalase ($r=-0.66$, $P<0.001$). The severity of withdrawal symptoms also correlated with the MDA levels in the blood ($r=0.64$, $P<0.001$).

Thus, a feature of biochemical disorders of homeostasis in the patients who use opioids is the development of enhanced ROS generation in the blood, resulting in the development of endotoxemia in the form of accumulation of degradation products of macromolecules. It should be noted that our findings of the antioxidant system status in the patients who use opiates indicate the inhibition of the enzymatic link of antioxidant protection and the need to include substances with antioxidant properties in the treatment of these patients.

The sixth chapter **“The intensity of the generation of reactive oxygen species in the subcellular fractions of liver and heart tissues in experimental drug intoxication opiates”** presents the results of the manifestations of lipid peroxidation in acute and chronic experimental narcotization with the study of pathogenetic value of intensity of ROS generation in mitochondrial (Mh) and microsomal (Ms) fractions of hepatocytes and heart homogenates of rats. In the

72

experiment, we compared the acute and chronic drug addiction in Mh and Ms fractions of hepatocytes and heart homogenates.

The research results of the level of MDA and catalase in mitochondrial fractions of the liver in experimental models of acute and chronic drug addiction are presented in Table 2.

Table 2

The intensity of the generation of reactive oxygen species in the mitochondrial fraction of the liver in chronic opiate drug addiction

Indicators	MDA nmol / mg protein * min		Catalase, mmole H ₂ O ₂ / mg of protein * min	
Control	5.11±0.10		62.4±1.1	
Experiment	1 part	2 part	1 part	2 part
3 days	6.25±0.11***	8.4±0.07***	60.1±1.6	52.7±0.9***
7 days	5.23±0.13	7.1±0.09***	62.3±0.9	53.6±0.9***
14 days	4.92±0.12^^^	5.9±0.08***^^^	64.3±1.4	55.6±0.6***^

Note: * - the difference relative to the significant data of the control group (*** - $P<0.001$), ^ -

differences regarding these significant 3 days ($^{^^}$ - $P < 0.001$)

As shown by our results, in the first series of experiments in Mh hepatocytes, MDA level was significantly increased with a peak on the 3rd day, and 1.22 times higher than the control group ($P < 0.001$).

During the second series of experiments, we found the modeling of a long term drug addiction that OS intensity after the abolition of the drug was stronger in Mh liver fractions. The number of MDA in the Mh fractions on the 3rd day increased by 1.7 times compared to the control, slightly decreased on the 7th day, remaining 1.2 times above the control ($P < 0.001$) on the 14th day after prolonged abstinence anesthesia. Catalase activity of Mh liver fraction significantly reduced in all periods of the follow-up ($P < 0.001$).

The study of the intensity of the generation of lipid peroxidation in Ms liver fraction in opioid narcotization showed that both acute and chronic drug addiction significantly increased in MDA, and the intensity of growth of this indicator was more pronounced in the second series of experiments. Thus, after the acute intoxication the level of MDA exceeded the control by 2.9 ($P < 0.05$), 2.5 ($P < 0.05$) and 2.0 ($P < 0.05$) times on the 3rd, 7th and 14th days, respectively. In the period of withdrawal after the prolonged narcotization, the MDA level increased by 6.4 ($P < 0.001$) 3 times on the 3rd day of surveillance, and remained above control by 5.4 ($P < 0.001$) and 4.6 ($P < 0.001$) times on the 7th and 14th days.

The findings suggest a significant generation of ROS in Ms liver fractions that apparently was the cause of violation of the processes of synthesis in the endoplasmic reticulum.

This process was also reflected in the degradation of protein molecules, resulting in a significant increase in the MMP. The level of MMP was significantly higher in all periods of observation for the second series of experiments: 2.5; 2.2 and 1.6 times compared to the control on the 3rd, 7th and 14th days of the

73

experiment, respectively. In the first series of experiments, MMP in Ms liver fractions increased by 1.7; 1.6 and 1.2 times on the 3rd, 7th and 14th days, respectively.

The activity of the catalase of Ms liver fractions significantly increased in all periods of observation in the 1st and 2nd series of experiments. However, in case of acute intoxication in the period of cancellation, there was a tendency to the decrease of enzyme activity over time to the 14th day, whereas in the period of withdrawal after prolonged anesthesia, catalase activity in all periods of observation increased not significantly differing on the 3rd, 7th and 14th days of abstinence.

The obtained results indicate membrane destructive processes in Ms in the model of opioid dependence in the background of an antioxidant system. This must be considered, as excessive generation of ROS and lipid peroxidation products, molecular protein degradation products have a negative impact on the activity of microsomal system enzymes involved in the catabolism of opioid and other

xenobiotics.

Thus, the data of the study of the intensity of lipid peroxidation in Mx and Ms liver fractions in the experiment show significant expression of OS in Ms fractions compared to Mx liver fractions, indicating the development of membrane destructive processes accompanied by proteolysis and accumulation of MMP.

Intensive study of oxidative stress in the heart homogenate in acute and chronic drug addiction showed that oxidative degradation of proteins in the heart and increase in the MMP are noted later at peak increase of MDA (on the third day), appearing on the seventh day of observation. The delayed increase in MMP in the cardiac tissue indicates the trigger role of ROS in the degradation of macromolecules of proteins and can be a prerequisite for the development of long endotoxemia. Taking into account the fact that opiates have a high narcogen and toxic potential initiating prolonged OS, preference should be given to fat-soluble antioxidants, which can create a depot in the liver. Antioxidant correction is necessary at an early stage in order to prevent the triggering role of ROS in cardiac protein degradation.

The seventh chapter **“Optimization of therapeutic tactics in patients dependent on opioids”** presents the results of a comparative analysis of the standard and optimized treatment of drug addicts, taking into account the dynamics of clinical and psychopathological indicators, as well as experimental and biochemical studies.

Based on the identified pathochemical peculiarities of acute and chronic drug intoxication opiates, as well as the availability of OS in the blood of the opioid dependent people, the standard therapeutic strategy was optimized as follows: pathogenetic therapy was included with an effect on metabolic processes with the use of antioxidants; individual approaches were used to the indication of psychotropic drugs within the framework of the existing treatment standards. The intensity of psychopathological disorders in opioid dependent people reduced during both standard and optimized treatments. However, when using the optimized tactics, the efficiency of reduction of disorders was more pronounced. In

74

the patients with comorbid chronic viral hepatitis C and B (subgroup 1b), the standard therapy helped reduce the severity of psychopathological disorders by 1.7 times, and reduce the severity of dissomnic, algic and somatovegetative disorders.

The dynamic analysis of the clinical manifestations of the OWS during the optimized therapy in the main group showed that on the 4th day of the therapy the severity of psychopathological disorders decreased by 2.3 ($P<0.05$) times, algic – 2.3 ($P<0.001$) times, dissomnic – 1.9 ($P<0.001$) times, somatovegetative - 2.0 ($P<0.001$) times in relation to the values before the treatment. In the patients of subgroup IIb during the standard therapy, on the 4th day of hospital treatment the severity of psychopathological disorders of OWS decreased by 1.4 ($P<0.001$) times, algic – 1.5 ($P<0.001$) times, dissomnic – 1.4 ($P<0.001$) times, somatovegetative – 1.3 ($P<0.001$) times in relation to the values before the treatment. In the comparison group, psychopathological disorders on the 4th day of

the optimized therapy reduced to 2.8 ($P<0.001$) and 1.4 ($P<0.001$) times, algic – 1.8 ($P<0.001$) and 1.6 ($P<0.001$) times, dissomnic – 2.0 ($P<0.001$) and 2.1 ($P<0.001$) times, somatovegetative – 2.6 ($P<0.001$) and 1.5 ($P<0.001$) times in relation to the values before the treatment and subgroup IIb. The analysis of CD in opioid dependent subgroup Ib during standard treatment (20th day) showed a decrease in the total score up to 10.2 ± 1.4 . This indicator testified the maintenance of CD moderate severity. The indicators for mental component decreased by 2.2 times, affective – 1.7 times, behavioral – 2.1 times, and sleep disorders – 1.6 times, respectively, in relation to pre-treatment values. However, these parameters in the patients during the course of the conventional therapy were higher than in the patients receiving therapy with optimized switching of alpha-tocopherol acetate. Thus, the total score of the CD in the process of the optimized therapy decreased to 8.2 ± 1.4 . The indicators for mental component decreased by 2.3 times, affective – 2.0 times, behavioral – 2.5 times, and sleep disorders – 2.5 times in relation to the values before the treatment. Therefore, the optimization of treatment strategies was more effective in the regression of CD parameters.

The analysis of the dynamics of the CD during the standard therapy of the patients of subgroup IIb showed a significant decrease in the total score up to 9.2 ± 0.7 , but even this indicator testified the severity of a pathological inclination to the moderate severity. The ideational component decreased by 2.2 times ($P<0.01$), affective – 1.8 ($P<0.05$) times, behavioral – 2.1 ($P<0.05$) times, dissomnic disorders – 1.7 times, respectively, in relation to the values before the treatment.

We identified more pronounced positive changes in the patients of subgroup IIa without comorbid disease receiving an optimized treatment with the inclusion of alpha-tocopherol acetate. Thus, the total score of the CD significantly decreased and amounted to 7.2 ± 0.7 ($P<0.001$) in the patients of subgroup IIa, indicating the presence of a mild degree of attraction. We registered a significant reduction in the severity of the ideational component by 2.6 ($P<0.001$) times, affective – 2.4 ($P<0.05$) times, behavioral – 2.8 ($P<0.01$), sleep disorders – 1.9 ($P<0.001$) times compared to the indicators before the treatment.

Thus, despite the current standard therapy of opioid dependence syndrome, craving for the drug is characterized by a moderate severity. Using an optimized

75

therapy allowed to achieve significant positive therapeutic dynamics of psychopathological disorders in the postwithdrawal period.

The comparative analysis of OS in the process of the treatment showed that in the standard method of treatment of patients, the level of MDA was significantly higher than the indicators before the treatment in the patients with liver disease and was not significantly different from the indicators before the treatment in the control group, indicating no effect of the standard therapy on OS parameters. Moreover, in the patients with liver damage, the OS increased on the background of the standard therapy. When using alpha-tocopherol in the composition of the optimized therapy, we noted decrease in MDA level in the patients of both groups, although its concentration did not reach the control values. It is noteworthy that the

catalase activity was restored to the control level in all the patients and was not statistically different from the control group level. It is also noteworthy that there were significant differences in the effectiveness of the optimized therapy with the inclusion of the antioxidant in relation to the standard in terms of MDA, MMP and catalase indicators.

CONCLUSION

On the basis of the conducted studies on a doctoral dissertation “Clinical and pathogenetic aspects and optimization of therapeutic tactics in case of heroin addiction (clinical-experimental study)” the following conclusions are presented:

1. The most important socio-psychological factors that contribute to the emergence of comorbid somatic pathology of the liver (chronic viral hepatitis B and C) in patients who are dependent on opioids are: the early stages of the first trial of psychoactive substances (10,3%), early onset of systemic narcotization with a primary parenteral method of drug administration (31.5%), multiple drug use in the immediate vicinity (45.1%).

2. Comorbid somatic pathology of the liver (chronic viral hepatitis B and C) helps to increase the length and severity of the clinic of opium withdrawal syndrome due to the prevalence of psychopathological, algic, dissomnic disorders (34.6% versus 16.3% in the group of patients without comorbid pathology).

3. The distribution of the frequency of the pathological attraction to drugs revealed that the severe degree of the pathological attraction to drugs is characteristic of 36.9% of dependents on opioids with comorbid somatic pathology (chronic viral hepatitis B and C) and 8.6% of dependents on opioids without comorbid pathology, proving the contribution of the factor of comorbidity on the severity of the disease.

4. The study of personality characteristics revealed that drug users with chronic viral hepatitis B and C represent the individuals with severe difficulties in social adaptation, anxiety and depressive background of mood, which were often associated with the state of their physical health. The opioid dependents with comorbid disorders found external locus of control and are characterized by personal immaturity, emotional and volitional characteristics, cognitive functions by detecting a correlation with the disease duration.

76

5. Comorbid pathology of the liver in opioid dependence contributes to significantly greater systemic oxidative stress and reduction of the antioxidant blood system. The intensity of the generation of reactive oxygen species in the blood of opioid-dependent people increases with the duration of narcotization and related liver disease, manifesting an increase of malondialdehyde, middle molecules of peptide and inhibition of catalase activity in relation to the control. The correlation analysis revealed a positive correlation with the duration of withdrawal symptoms in opioid-dependent people with comorbid pathology with increased values of middle molecules peptide ($r=0.56$) and negatively correlated

with the activity of catalase ($r=-0.66$).

6. One of the molecular mechanisms of the pathogenesis of opioid dependent people is a pronounced oxidative stress, which manifests itself by prolonged increased generation of reactive oxygen species in the subcellular fractions of liver and heart tissues on the background of the depletion of endogenous antioxidant defense and accumulation of protein degradation products – middle molecules peptides. We established the trigger role of reactive oxygen species in the degradation of macromolecules of proteins in heart tissues, which indicates the development of prolonged endotoxemia and myocardial dysfunction even after the compensation of the oxidative stress, making it difficult for abstinence.

7. The optimized therapy including antioxidants - alpha-tocopherol acetate has a significant effect on the indicators of oxidative stress and antioxidant blood system of opioid- dependent people due to a lower level of malondialdehyde, catalase activity recovery to the control level. We substantiated the necessity of the early inclusion of antioxidants in complex therapeutic measures that can improve the therapy effectiveness, significantly reducing the duration of the opium withdrawal syndrome and the severity of craving for the drug.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Абдуллаева В.К., Исмаилов Т.И., Шамсиев Э.С. Роль аффективных нарушений в возникновении рецидивов заболевания у больных опийной наркоманией // Педиатрия.-2005. - № 2. –С.92-94 (14.00.00, № 16)

2. Абдуллаева В.К. Влияние возраста больного на начало употребления и особенности течения опийной наркомании // Бюллетень Ассоциации Врачей Узбекистана. – Ташкент, 2005. - № 3. - С.79-80 (14.00.00, № 17)

3. Абдуллаева В.К. Профилактика героиновой наркомании у лиц молодого возраста // Проблемы биологии и медицины - Самарканд, 2005. - № 3. - С.165-167 (14.00.00, № 19)

4. Абдуллаева В.К. Влияние семьи на возникновение, развитие и течение опийной наркомании // Проблемы биологии и медицины. - Самарканд, 2005. - № 3. - С.167-169 (14.00.00, № 19)

5. Исмаилов Т.И., Шамсиев Э.С., Абдуллаева В.К. Изменения личности и клинико-психопатологическая характеристика больных опийной наркоманией // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2005. - № 5 - С.73-76 (14.00.00, № 8)

6. Абдуллаева В.К., Шамсиев Э.С. Нарушения сна у больных опийной наркоманией и их коррекция // Неврология. – Ташкент, 2005. - № 4. - С.26-28 (14.00.00, № 4)

7. Абдуллаева В.К. Роль преморбидного психологического статуса в течении опийных наркоманий // Бюллетень Ассоциации Врачей Узбекистана. – Ташкент, 2005. - № 4. - С.74-75 (14.00.00, № 17)

8. Абдуллаева В.К., Шамсиев Э.С. Неврологические нарушения при опийной наркомании в период острой абстиненции // Неврология. – Ташкент, 2006. - № 1 (29). - С.60-62 (14.00.00, № 4)

9. Абдуллаева В.К., Шамсиев Э.С. Роль медико-социальных показателей в адаптации больных с опийной наркоманией // Бюллетень Ассоциации Врачей Узбекистана. – Ташкент, 2006. - № 1. – С.85-87 (14.00.00, № 17)

10. Абдуллаева В.К. Опиий гиёҳвандлигининг тиббий ва ижтимоий оқибатлари // Бюллетень Ассоциации Врачей Узбекистана. – Ташкент, 2009. - № 2. – С. 55-56 (14.00.00, № 17)

11. Абдуллаева В.К., Эргашев Б.З. Клинико-психопатологические особенности аффективных расстройств у больных героиновой наркоманией // Бюллетень Ассоциации Врачей Узбекистана. – Ташкент, 2010. - № 1. - С. 51-53 (14.00.00, № 17)

12. Абдуллаева В.К., Ибрагимов У.К., Ходжаева Н.И. Состояние антирадикальной защиты крови при экспериментальной модели

78

наркотической интоксикации // Неврология. – Ташкент, 2012. - № 2. – С. 47-49. (14.00.00, № 4)

13. Абдуллаева В.К., Ибрагимов У.К. Особенности функционального состояния митохондриальной и микросомальной фракций гепатоцитов в экспериментальной модели наркотической интоксикации // Бюллетень Ассоциации Врачей Узбекистана. – Ташкент, 2012. - № 3. – С. 66-69 (14.00.00, № 17)

14. Abdullaeva V.K. Features motivational orientation of patients with heroin addiction // European Science Review. – Austria, 2015. – №11-12. – P. 26-27 (14.00.00; №19)

15. Abdullaeva V.K. The intensity of systemic oxidative stress and optimization of therapeutic tactics in patients with opioid addiction // European Science Review. – Austria, 2016. – №1-2. – P. 21-22 (14.00.00; №19)

II бўлим (II часть; Part II)

16. Абдуллаева В.К. Клинико-психологические и патохимические механизмы синдрома зависимости от опиоидов у лиц с коморбидной патологией // International Scientific journal Theoretical & Applied Science. - USA, 2016. - № 01 (33). – P. 58-63.

17. Абдуллаева В.К. Интенсивность окислительного стресса и оптимизация терапевтической тактики у больных с зависимостью от опиоидов // International Scientific journal Theoretical & Applied Science. - USA, 2016. - № 02 (34). – P. 66-71.

18. Абдуллаева В.К., Ходжаева Н.И. Программа для многофакторной оценки патологического влечения к наркотику и определения динамики заболевания в процессе лечения: свидетельство об официальной регистрации программы для электронно-вычислительных машин № DGU03793 // Официальный бюллетень. – 2016. - № 7 (183). – С.138-139.

19. Ходжаева Н.И., Абдуллаева В.К. Клинико-психопатологическая и психологическая диагностика личностных расстройств при героиновой наркомании, определяющих тактику реабилитации / Методические рекомендации – Ташкент, 2012.-27 С.

20. Abdullaeva V., Nurkhodjaev S. Personality disorders at opioid dependent // Medical and Health Science Journal. - Prague, Czech Republic, 2010. – Vol.2 – P. 100-103.

21. Abdullaeva V. Prognostic factors in the development of opioid addiction // Medical and Health Science Journal. - Prague, Czech Republic, 2011. – Vol.6 – P. 124-126.

22. Abdullaeva V., Nurkhodjaev S. Clinico-dynamic features of psychopathological disorders at heroin addiction young age // Medical and Health Science Journal. - Prague, Czech Republic, 2012. – Vol.10 – P. 52-55.

23. Абдуллаева В.К. Клинические и патохимические особенности героиновой наркомании у лиц с коморбидной патологией // Сборник научных трудов конференции «Актуальные проблемы психиатрии, наркологии,

79

психотерапии и клинической психологии». - Саратов, 2016. - Выпуск 14. – С. 18-27.

24. Абдуллаева В.К. Клинико-динамические особенности психопатологических расстройств при героиновой наркомании у лиц молодого возраста // Врач-аспирант – Воронеж, 2011. - № 6.2 (49) - С. 290-

25. Abdullaeva V. Features of clinical manifestations of the chronic consequences of narcotics abuse in patients with heroin addiction // Сборник трудов научно-практической конференции «Science, Technology and Higher Education» -Westwood, Canada, 2012 - С.533-535.

26. Абдуллаева В.К., Сахожко А.Н. Прогностические факторы формирования героиновой наркомании // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии –Москва, 2013. - № 9. – С.17-21.

27. Абдуллаева В.К., Азизова Г.Ф., Сайдалиходжаева Д.Г. Клинические и психосоциальные особенности последствий хронической наркотизации у больных героиновой наркоманией // Молодой учёный – Казань, 2013. - № 12- С.559-561.

28. Абдуллаева В.К. Роль аффективных нарушений в возникновении рецидивов у больных героиновой наркоманией // Материалы международной конференции «Актуальные вопросы психического здоровья». - Рязань, 2015. – С. 7-11.

29. Abdullaeva V.K., Ashurov Z.Sh., Sultanov Sh.Kh., Pulatova F.B., Khodjaeva N.I. Neurox effectiveness in the treatment of withdrawal symptoms of heroin addiction // 6th International Congress on psychopharmacology and 2nd International Symposium on Child Adolescent Psychopharmacology – Turkey, 2014. – Vol. 24. - P. 74.

30. Ashurov Z.Sh., Sultanov Sh.Kh., Abdullaeva V.K., Khodjaeva N.I. The relationship of depression and drug addiction // 6th International Congress on psychofarmacology 2nd International Symposium Bulletin of clinical psychopharmacology on Child and Adolescent Psychopharmacology. –Turkey, 2014. - Vol.24. – P. 147-148.

31. Абдуллаева В.К. Психологическая оценка эмоционального статуса больных героиновой наркоманией. // Материалы научно-практической конференции «Психология XXI века». - Санкт-Петербург, 2011 - С.124-125.

32. Абдуллаева В.К. Особенности коморбидности аффективных расстройств и синдрома зависимости от опиоидов, осложненного парентеральными вирусными гепатитами // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Психические расстройства аффективного и шизофренического спектров: вопросы диагностики, терапии, коморбидности». – Москва, 2016. – С. 33-37.

33. Абдуллаева В.К. Факторы, влияющие на потомство лиц,отягощенных наркологическими заболеваниями // Материалы конференции «Актуальные проблемы последиplomной подготовки врачей и новые горизонты медицины». - Ташкент, 2007. – С. 127-129.