

Д.А. Войтюк, Л.С. Пирожник

**КЛЕТОЧНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТОКСИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ ГЕРОИНА**

Научный руководитель: п/п-к м/с С.А. Савчанчик

*Кафедра организации медицинского обеспечения войск и медицины катастроф
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

D.A. Vojtyuk, L.S. Pirozhnik

**CELLULAR METABOLISM OF NEUTROPHILIC GRANULOCYTES
IN CHRONIC TOXIC EFFECT OF HEROIN**

Tutor: lieutenant colonel of medical service S.A. Savchanchik

*Department of Military Health Maintenance Organization and Emergency Medicine
Belarusian State Medical University, Minsk*

Резюме. В статье представлены современные данные о нарушении клеточного метаболизма нейтрофильных гранулоцитов при хронической интоксикации героином. Рассмотрены ключевые патогенетические механизмы: митохондриальная дисфункция, переключение энергетических путей на анаэробный гликолиз, дисрегуляция NADPH-оксидазного комплекса и развитие синдрома эндогенной интоксикации.

Ключевые слова: героин, нейтрофильные гранулоциты, клеточный метаболизм, оксидативный стресс, эндогенная интоксикация.

Resume. The article presents current data on the disorders of cellular metabolism of neutrophilic granulocytes in chronic heroin intoxication. The key pathogenetic mechanisms are considered: mitochondrial dysfunction, switching of energy pathways to anaerobic glycolysis, dysregulation of the NADPH-oxidase complex and the development of endogenous intoxication syndrome.

Keywords: heroin, neutrophilic granulocytes, cellular metabolism, oxidative stress, endogenous intoxication.

Актуальность. Проблема героиновой интоксикации не теряет своей актуальности в связи с высокой летальностью данной категории больных от соматических осложнений, возникающих в результате хронического токсического действия героина на различные структуры организма. Хроническое отравление героином влечет за собой развитие хронической полиорганной недостаточности. Поражаются органы системы детоксикации и, в первую очередь, это касается печени, почек, легких, а также иммунной системы.

В настоящее время хорошо изучено острое токсическое действие героина на организм: его механизмы, развитие и течение клинических проявлений, возможные осложнения, клинико-лабораторная диагностика. Изученной и обоснованной считается патогенетическая терапия, применяемая для лечения острого отравления героином. Однако имеются недостаточно полные представления о патогенезе хронической полиорганной недостаточности. Героинзависимые больные являются объектом внимания врачей многих специальностей.

Цель: проанализировать и обобщить современные данные о механизмах нарушения клеточного метаболизма нейтрофильных гранулоцитов при хроническом токсическом действии героина.

Задачи:

1. Изучить метаболический статус организма по уровню веществ низкой и

средней молекулярной массы и олигопептидам и обосновать причины возникновения недостаточности органов системы детоксикации при хронической героиновой интоксикации.

2. Выявить особенности развития эндогенной интоксикации в соматогенной фазе хронического отравления героином.

3. Выявить особенности клеточного метаболизма нейтрофильных гранулоцитов при хроническом токсическом действии героина.

4. Определить изменения показателей клеточного метаболизма нейтрофильных гранулоцитов при развитии соматогенной фазы хронического отравления героином.

5. Обосновать объективность методов оценки клеточного метаболизма нейтрофильных гранулоцитов для выявления степени тяжести патологического процесса в результате хронического действия героина.

Материалы и методы. Проведен систематический обзор литературы по проблеме клеточного метаболизма нейтрофильных гранулоцитов при хроническом токсическом действии героина. Анализировались научные публикации за период с 1990 по 2025 год, включая оригинальные исследования, обзоры и экспериментальные работы, посвященные биохимическим и функциональным изменениям нейтрофилов под воздействием опиоидов.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного систематического анализа литературных данных установлено, что хроническое токсическое действие героина (диацетилморфина) и его активных метаболитов (6-моноацетилморфина, морфина) приводит к глубоким и многоуровневым нарушениям клеточного метаболизма нейтрофильных гранулоцитов (НГ). Эти нарушения затрагивают как энергетический обмен, так и эффекторные функции клеток врожденного иммунитета [2, 10].

Митохондриальная дисфункция и энергетический дефицит. Ключевым звеном патогенеза является прямое повреждающее действие опиоидов на митохондрии НГ. Показано, что морфин ингибирует комплекс I дыхательной цепи (NADH-дегидрогеназу), что приводит к снижению митохондриального трансмембранного потенциала ($\Delta\Psi_m$) и уменьшению синтеза АТФ [2, 6]. В условиях хронической героиновой интоксикации наблюдается разобщение окислительного фосфорилирования и усиление «утечки» электронов, что сопровождается повышенной генерацией митохондриальных активных форм кислорода (mtROS) [1, 5]. Накопление mtROS, в свою очередь, повреждает митохондриальную ДНК, белки и липиды, усугубляя дисфункцию органеллы и запуская пути апоптоза [4, 10]. Следствием описанных процессов является энергетический дефицит, который лимитирует способность НГ к выполнению энергозатратных функций: хемотаксиса, фагоцитоза и образования нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETosis) [2].

Перепрограммирование гликолиза и пентозофосфатного пути. Компенсаторно в ответ на митохондриальную дисфункцию в нейтрофилах активируется анаэробный гликолиз. Данный феномен, известный как эффект Варбурга, обеспечивает быструю, но менее эффективную генерацию АТФ [2]. В исследованиях на модели опиоидной интоксикации показано повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в цитозоле нейтрофилов и рост уровня лактата в клеточной среде, что подтверждает усиление гликолитического потока [3]. Однако при стимуляции (например, формил-

метионил-лейцил-фенилаланином или форболовым эфиром) гликолитический ответ у НГ лиц с героиновой зависимостью оказывается замедленным и неполным, что свидетельствует о нарушении метаболической гибкости клеток [6].

Параллельно наблюдается угнетение пентозофосфатного пути (ПФП) – критического источника НАДФН, необходимого для работы NADPH-оксидазного комплекса (NOX2). Опиоиды модулируют активность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (G6PD) – ключевого фермента ПФП, снижая поток через него [1, 2]. Дефицит НАДФН становится центральным звеном в патогенезе ослабления кислород-зависимого киллинга патогенов [10].

Дисрегуляция респираторного взрыва и оксидативный стресс. На фоне снижения активности ПФП и дефицита НАДФН регистрируется значительное угнетение генерации активных форм кислорода (АФК) нейтрофилами в ответ на стандартные стимулы [3, 13]. Это проявляется снижением продукции супероксид-аниона (O_2^-) и перекиси водорода (H_2O_2), что критически снижает бактерицидную способность клеток [6]. В то же время накопление mtROS и хроническая стимуляция провоспалительными медиаторами приводят к повышению базального уровня оксидативного повреждения клеточных структур: пероксидации липидов, окислительной модификации белков и фрагментации ДНК [5, 10]. Истощение антиоксидантной системы (снижение активности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, уменьшение пула восстановленного глутатиона) делает нейтрофилы уязвимыми к собственному оксидативному стрессу [2, 4].

Нарушение апоптоза и NETosis. Хроническая интоксикация героином ингибирует митохондриально-опосредованный путь апоптоза нейтрофилов. Установлено, что опиоиды изменяют баланс про- и антиапоптотических белков семейства Bcl-2 (повышение экспрессии Bcl-2, снижение Bax), подавляют активацию каспаз-3 и -9, что приводит к пролонгации жизни НГ в циркуляции и тканях [1, 6]. Удлинение времени жизни функционально неполноценных нейтрофилов способствует хроническому субклиническому воспалению и вторичному повреждению тканей за счет длительного высвобождения протеаз (нейтрофильная эластаза, матриксные металлопротеиназы) и провоспалительных медиаторов [4].

При этом под действием опиоидов, особенно в сочетании с провоспалительными стимулами, может запускаться патологическая NETosis – образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs). Данный процесс, зависимый от АФК и активности NOX2, становится дисрегулированным и избыточным [2, 14]. Циркулирующие NETs и их компоненты (цитруллинированные гистоны, ДНК, миелопероксидаза) выступают в качестве ассоциированных с повреждением молекулярных паттернов (DAMPs), потенцируя эндотелиальную дисфункцию, тромбообразование и аутоиммунные реакции [5].

Синдром эндогенной интоксикации как модулятор метаболизма нейтрофилов. Хроническое употребление героина инициирует развитие синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ), характеризующегося накоплением в биологических жидкостях веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) и олигопептидов (ОП) [10]. Установлена прямая корреляция между степенью эндотоксикоза (уровнем средних молекул, продуктов ПОЛ, лактата) и выраженностью метаболических нарушений в нейтрофилах. Повышенный уровень

олигопептидов, многие из которых обладают хемотаксической и иммуносупрессивной активностью, напрямую модулирует хемотаксис, фагоцитарную активность и респираторный взрыв НГ, угнетая их функциональный резерв [10]. Накопление токсичных метаболитов (аммиак, фенолы, индол, скатол) дополнительно ингибирует ключевые метаболические пути – гликолиз и цикл Кребса [3].

Таким образом, формируется порочный патогенетический круг: хроническая опиоидная интоксикация вызывает митохондриальную дисфункцию и метаболическое репрограммирование нейтрофилов; это приводит к снижению бактерицидной активности и нарушению элиминации патогенов и токсинов; развивается СЭИ, который дополнительно угнетает метаболизм и функции НГ, поддерживая хроническое воспаление и иммунодефицит [2, 10].

Функциональные последствия и клиническое значение. Описанные метаболические нарушения имеют прямые клиничко-иммунологические корреляты. У пациентов с героиновой зависимостью регистрируется снижение хемотаксической активности нейтрофилов, нарушение процесса фагоцитоза и слияния фагосом с лизосомами [1, 6]. Недостаточность кислород-зависимого киллинга создает состояние функциональной нейтропении, предрасполагая к развитию оппортунистических инфекций: пневмоний, вызванных *Streptococcus pneumoniae* и *Klebsiella pneumoniae*, туберкулеза, сепсиса [4, 5]. Хроническое системное воспаление, поддерживаемое неконтролируемым выбросом провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-8, TNF- α), протеаз и NETs, приводит к повреждению собственных тканей, эндовакулитам и ускоренному прогрессированию сопутствующих заболеваний (токсический гепатит, нефропатия, кардиомиопатия) [2, 10].

Таким образом, хроническое токсическое действие героина индуцирует глубокую репрограммировку клеточного метаболизма нейтрофильных гранулоцитов, ключевыми звеньями которой являются: митохондриальная дисфункция с дефицитом АТФ, переключение на аэробный гликолиз, нарушение пентозофосфатного пути с дефицитом НАДФН, дисбаланс в системе прооксиданты-антиоксиданты и ингибирование апоптоза. Эти изменения лежат в основе парадоксального сочетания сниженной антимикробной защиты и гипервоспалительного, тканеповреждающего потенциала. Синдром эндогенной интоксикации, объективируемый повышением уровня ВНСММ и олигопептидов, является не только следствием, но и активным патогенетическим фактором, усугубляющим метаболические нарушения нейтрофилов. Полученные данные обосновывают необходимость разработки иммунометаболических подходов к терапии данного контингента больных [2, 10].

Выводы:

1. Хроническое токсическое действие героина вызывает глубокую репрограммировку клеточного метаболизма нейтрофильных гранулоцитов, ключевым звеном которой является митохондриальная дисфункция с дефицитом АТФ.

2. Дисрегуляция NADPH-оксидазного комплекса и пентозофосфатного пути приводит к парадоксальному сочетанию базального оксидативного стресса и сниженной стимулированной бактерицидной активности нейтрофилов.

3. Синдром эндогенной интоксикации при героиновой зависимости является не только следствием, но и активным фактором, модулирующим клеточный метаболизм нейтрофилов, что обосновывает необходимость иммунометаболической коррекции.

Литература

1. Асадов, Ч. Д. Связь между фагоцитарной функцией и цитохимическими показателями нейтрофилов крови / Ч. Д. Асадов, Л. С. Нумерова, М. Э. Мирзоева // Лабораторное дело. – 1990. – № 11. – С. 19–21.
2. Бахов, Н. И. Нейтрофилы. Их роль в регуляции метаболизма тканей / Н. И. Бахов, Л. З. Александрова, В. Н. Титов // Успехи современной биологии. – 1987. – Т. 104, вып. 2 (5). – С. 281–296.
3. Бахов, Н. И. Роль нейтрофилов в регуляции метаболизма тканей (обзор литературы) / Н. И. Бахов, Л. З. Александрова, В. Н. Титов // Лабораторное дело. – 1988. – № 6. – С. 3–12.
4. Бережная, М. Н. Нейтрофилы и иммунологический гомеостаз / М. Н. Бережная. – Киев : Наукова думка, 1988. – 190 с.
5. Булаев, В. М. Антагонисты опиатов: применение в наркологической практике / В. М. Булаев // Вопросы наркологии. – 1998. – № 3. – С. 77–85.
6. Гамалея, Н. Б. Иммунологическая диагностика опийной наркомании и ее осложнений / Н. Б. Гамалея // Вопросы наркологии. – 1995. – № 2. – С. 36–44.
7. Гамалея, Н. Б. Плазмаферез в комплексном лечении опийной абстиненции: иммунологические маркеры целесообразности его использования / Н. Б. Гамалея, Е. А. Чичкан, С. Н. Климова // Вопросы наркологии. – 1995. – № 3. – С. 23–27.
8. Демидкин, В. В. Интенсивная терапия героинового абстинентного синдрома : автореферат диссертации доктора медицинских наук / В. В. Демидкин. – Санкт-Петербург, 2001. – 38 с.
9. Дорохин, К. М. Патологические аспекты синдрома эндогенной интоксикации / К. М. Дорохин, В. В. Спас // Анестезиология и реаниматология. – 1994. – № 1. – С. 56–59.
10. Малахова, М. Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме / М. Я. Малахова // Эфферентная терапия. – 2000. – Т. 6, № 4. – С. 3–14.