

Патофизиологические механизмы и клинические последствия воздействия на плод и новорожденного новых психоактивных веществ — «солей»

Е.В. Лошкова^{1,2}, И.В. Дорошенко¹, Т.С. Люлька¹, Ю.С. Рафикова¹, В.А. Желев¹,
С.П. Ермоленко^{1,3}, Е.В. Михалев^{1,3}, И.Р. Гришкевич¹, Н.Е. Мельников¹, А.Л. Солнышко^{1,3},
А.А. Богунецкий³, Е.И. Кондратьева^{2,4}, А.И. Хавкин⁵, Н.Д. Одинаева², Е.И. Макаревич¹

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

²ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава Московской области», Москва, Россия;

³ОГАУЗ «Детская городская больница №1», Томск, Россия;

⁴ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Pathophysiological mechanisms and clinical consequences of exposure of the fetus and newborn to new psychoactive substances — “bath salts”

E.V. Loshkova^{1,2}, I.V. Doroshenko¹, T.S. Lyulka¹, Y.S. Rafikova¹, V.A. Zhelev¹,
S.P. Ermolenko^{1,3}, E.V. Mikhalev^{1,3}, I.R. Grishkevich¹, N.E. Melnikov³, A.L. Solnyshko³,
A.A. Bogunetsky³, E.I. Kondratieva^{2,4}, A.I. Khavkin⁵, N.D. Odinaeva², E.I. Makarevich¹

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

²Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region, Moscow, Russia;

³Children's City Hospital No. 1, Tomsk, Russia;

⁴Bochkov Medical Genetic Research Center, Moscow, Russia;

⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Число случаев употребления новых психоактивных веществ с каждым годом увеличивается среди различных социальных групп во всем мире. Употребление наркотических препаратов во время беременности по данным разных авторов остается на высоком уровне — от 2,8 до 7% беременных женщин употребляют такие препараты. Употребление новых психоактивных веществ, как и других групп наркотических препаратов, во время беременности характеризуется мультиорганным поражением плода, однако органо- и тканеспецифичность для новых психоактивных веществ не описана. В экспериментальных исследованиях продемонстрированы негативные патофизиологические механизмы, запускаемые синтетическими катинонами в виде усиления проапоптотической активности, образования аутофаголизосом и активных форм кислорода, провоспалительной направленности иммунной системы. Клиническое наблюдение описывает преимущественное поражение нервной системы (пороки развития головного мозга, поражение дыхательного центра) и опорно-двигательного аппарата (выраженный миотонический синдром, врожденные патологические переломы бедренных костей), что приводит к мультиорганной дисфункции, неконтролируемому воспалительному ответу и, как итог, к тяжелой инвалидизации таких детей и увеличению когорты паллиативных педиатрических пациентов. В представленном обзоре литературы авторы делают упор на патофизиологические механизмы действия новых психоактивных веществ для более глубокого и целостного представления о патологическом процессе, происходящем в организме, с целью формирования и совершенствования клинического мышления врачей-специалистов и приводят собственное клиническое наблюдение в качестве иллюстрации последствий употребления новых психоактивных веществ во время беременности. Авторы считают, что настоящий обзор литературы с описанием клинического случая является ценным с точки зрения практикоприменимости как для клиницистов различных направлений, так и для научных сотрудников.

Ключевые слова: новорожденные, новые психоактивные вещества, «соли», беременность, недоношенность, переломы костей, негативные последствия для плода.

Для цитирования: Лошкова Е.В., Дорошенко И.В., Люлька Т.С., Рафикова Ю.С., Желев В.А., Ермоленко С.П., Михалев Е.В., Гришкевич И.Р., Мельников Н.Е., Солнышко А.Л., Богунецкий А.А., Кондратьева Е.И., Хавкин А.И., Одинаева Н.Д., Макаревич Е.И. Патофизиологические механизмы и клинические последствия воздействия на плод и новорожденного новых психоактивных веществ — «солей». Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(6): 85–93. DOI: 10.21508/1027-4065-68-6-85-93

The use of new psychoactive substances (NPS) is increasing every year among various social groups around the world. The use of narcotic drugs during pregnancy, according to various authors, remains at a high level from 2.8% to 7% of pregnant women. The use of new psychoactive substances during pregnancy is characterized by multi-organ damage to the fetus, like other groups of narcotic drugs, however, no organ and tissue specificity for new psychoactive substances has been described. Experimental studies have demonstrated negative pathophysiological mechanisms triggered by synthetic cathinones in the form of increased proapoptotic activity, the formation of autophagolysosomes and reactive oxygen species, and the pro-inflammatory orientation of the immune system. A clinical observation describes a predominant lesion of the nervous system (malformations of the brain, damage to the respiratory center) and the musculoskeletal system (pronounced myotonic syndrome, congenital pathological fractures of the femur), which leads to multiorgan dysfunction, an uncontrolled inflammatory response, and, as a result, to the development of severe disability in such children and growth of the cohort of palliative pediatric patients. In the presented literature review, the authors focus on the pathophysiological mechanisms of action of NPS for a better, deeper and more holistic under-

standing of the pathological process occurring in the body, in order to form and improve the clinical thinking of medical specialists and cite their own clinical observation as an illustration of the consequences of using new psychoactive substances during pregnancy. The authors believe that this review of the literature with a description of a clinical case is valuable in terms of practical applicability, both for clinicians in various fields and for researchers.

Key words: newborns, new psychoactive substances, "bath salts," pregnancy, prematurity, bone fractures, negative consequences for the fetus.

For citation: Loshkova E.V., Doroshenko I.V., Lyulka T.S., Rafikova Y.S., Zhelev V.A., Ermolenko S.P., Mikhalev E.V., Grishkevich I.R., Melnikov N.E., Solnyshko A.L., Bogunetsky A.A., Kondratiev E.I., Khavkin A.I., Odinaeva N.D., Makarevich E.I. Pathophysiological mechanisms and clinical consequences of exposure to the fetus and newborn of new psychoactive substances — "salts". *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2023; 68(6): 86–93 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–68–6–86–93

Число случаев употребления новых психоактивных веществ («солей») с каждым годом увеличивается среди различных социальных групп во всем мире [1–4]. При появлении на рынке новых наркотических веществ на первом этапе их употребление является легальным и только через несколько лет запрет на их использование утверждается на законодательном уровне. Так, в нашей стране лишь в 2011 г. синтетические катиноны (4-метилметкатинон, метилendioкси-пировалерон, альфа-пирролидинопентиофенон, 3,4-метилendioксиметкатинон и др.) приравнивали к наркотическим веществам и реализация их была запрещена. Но несмотря на это, препараты данной группы остаются достаточно популярными среди молодежи и лиц среднего возраста.

Анализ эпидемиологических данных по употреблению «солей» демонстрирует неблагоприятный тренд. Так, исследование, проведенное в США,

включало 5469 случаев употребления наркотических препаратов в период с 2011 по 2014 г. по данным официальной статистики. По результатам этого отчета распространенность употребления новых психоактивных веществ составила 7,1% в 2011 г. и увеличилась до 12,6% в 2014 г. [1]. Синтетические катиноны («соли») употребляли 10,2% респондентов. Об увеличении употребления «солей» свидетельствуют данные исследования К.Е. Вуд и соавт. [2], которые показали, что в 2009 г. не было зафиксировано потребителей новых психоактивных веществ, в 2010 г. зарегистрировано уже 298 человек и в 2011 г. наблюдался колоссальный прирост числа потребителей новых психоактивных веществ до 6062 человек. Воздействие «солей» было наиболее выраженным у лиц в возрасте 20–29 лет, в том числе женщин репродуктивного возраста [2].

Употребление наркотических препаратов во время беременности, по данным разных авторов,

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Лошкова Елена Владимировна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии, кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Сибирского государственного медицинского университета; ст. науч. сотр. отдела наследственных и метаболических заболеваний Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области, ORCID: 0000–0002–3043–8674

E-mail: loshkova.ev@ssmu.ru

Дорошенко Иван Владимирович — студент V курса педиатрического факультета, член научного студенческого кружка по неонатологии на базе кафедры госпитальной педиатрии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–0747–5952

Люлька Татьяна Сергеевна — студент VI курса педиатрического факультета, член научного студенческого кружка по неонатологии на базе кафедры госпитальной педиатрии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–2048–1852

Рафикова Юлия Сергеевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–3281–803X

Желев Виктор Александрович — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Сибирского государственного медицинского университета, Ермоленко Сергей Прокопьевич — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Сибирского государственного медицинского университета; врач-неонатолог, анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных детской больницы №1, ORCID: 0000–0003–3903–2934

Михалев Евгений Викторович — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–4439–151X

Гришкевич Иван Романович — студент IV курса педиатрического факультета, член научного студенческого кружка по неонатологии на базе кафедры госпитальной педиатрии Сибирского государственного медицинско-

го университета, ORCID: 0000–0002–8581–7049

Мельников Николай Евгеньевич — врач-анестезиолог-реаниматолог, зав. отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных детской больницы №1, ORCID: 0009–0006–4955–4364

Солнышко Андрей Леонидович — к.м.н., асс. кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии Сибирского государственного медицинского университета; врач-анестезиолог-реаниматолог, зам. гл. врача по лечебной работе детской больницы №1, ORCID: 0000–0003–0596–635X
Богунецкий Антон Александрович — к.м.н., врач-рентгенолог детской больницы, ORCID: 0009–0009–3399–827X

634050 Томск, Московский тракт, д. 4

Кондратьева Елена Ивановна — д.м.н., проф., зам. дир. Научно-исследовательского клинического института детства Минздрава Московской области, рук. научно-клинического отдела муковисцидоза, зав. кафедрой генетики болезней дыхательной системы Медико-генетического научно-го центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000–0001–6395–0407

Хавкин Анатолий Ильич — д.м.н., проф., рук. Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии; гл. науч. сотр. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтишева; проф. кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0001–7308–7280

Одинаева Нуринисо Джумаевна — д.м.н., проф., дир. Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области, ORCID: 0000–0001–5214–8072

115093 Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62

Макаревич Елизавета Игоревна — студент IV курса педиатрического факультета, член научного студенческого кружка по неонатологии на базе кафедры госпитальной педиатрии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0009–0008–1727–4485

634050 Томск, Московский тракт, д. 2

остается на высоком уровне — от 2,8 до 7% беременных женщин принимают эти препараты [3, 4]. Наиболее часто обследованные беременные женщины принимали каннабис — 114 (27%) из 422, вторым по популярности был метадон (28,6%), третье место заняли кокаин (<1%) и опиоиды (<1%) [5]. Другое исследование, проведенное в Мексике, включало 300 беременных женщин, из которых 127 (42,3%) употребляли психоактивные вещества: 45 (35,4%) — каннабис, 24 (18,9%) — метамфетамин, 13 (10,2%) — кокаин, 1 (0,3%) беременная имела зависимость от героина и 7 (2,3%) были потребителями новых психоактивных веществ [6].

Употребление новых психоактивных веществ во время беременности характеризуется мультиорганным поражением плода, однако органо- и тканеспецифичность для этих препаратов не описана. Так, пренатальное воздействие каннабиса коррелирует с низкой массой при рождении [7]. Недавний систематический обзор и метаанализ показали, что употребление каннабиса во время беременности связано с повышенным риском рождения ребенка с низкой массой тела — менее 2500 г (отношение шансов — ОШ 2,06; 95% доверительный интервал — ДИ 1,25–3,42; $p=0,005$), малого гестационного возраста (ОШ 1,61; 95% ДИ 1,44–1,79; $p<0,001$), преждевременных родов (ОШ 1,28; 95% ДИ 1,16–1,42; $p<0,001$) и госпитализацией в отделение интенсивной терапии (ОШ 1,38; 95% ДИ 1,18–1,62; $p<0,001$) [8]. Данные о тератогенности новых психоактивных веществ противоречивы, но имеются сообщения о врожденных аномалиях, связанных с употреблением каннабиса матерью, таких как акrania, гастрошизис, атрезия пищевода и врожденная диафрагмальная грыжа [9].

В качестве иллюстрации клинических последствий употребления новых психоактивных веществ приводим собственное наблюдение. Это позволит подробно охарактеризовать патофизиологические механизмы клеточного и тканевого повреждений, опираясь на фенотипические характеристики поражения плода и новорожденного.

Клинический случай. Под наблюдением находился пациент К., 24-х суток жизни. Ребенок был переведен из областного перинатального центра (учреждения здравоохранения III уровня оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи) на второй этап выхаживания в отделение реанимации учреждения здравоохранения второго уровня. На момент перевода клинический диагноз звучал следующим образом: «Основной диагноз: множественные врожденные пороки развития. Порок развития головного мозга: тривентрикулодилатация. Двухсторонняя киста таламуса. Пороки развития костной системы: варусная деформация правого голеностопного сустава, расщелина твердого неба. Врожденные множественные закрытые переломы обеих бедренных костей в средней трети со

смещением отломков. Артрогрипоз (?). Сопутствующий диагноз: Респираторный дистресс-синдром новорожденного тяжелой степени тяжести. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Недоношенность 36 нед 5 дней. Малый к сроку гестации. Низкая масса тела. Постконцептуальный возраст 40 нед. Умеренная асфиксия при рождении. Врожденная анемия тяжелой степени. Гемотрансфузия №1. Внутриутробная инфекция. Бактериемия, бактериурия, ассоциированные с *Staphylococcus epidermidis*, *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)».

Анамнез жизни. Ребенок от 2-й беременности и 1-х родов (в 2020 г. — медицинский аборт). Семья неблагополучная, в женской консультации женщина не наблюдалась, во время беременности употребляла психоактивные вещества и курила сигареты. Первая половина настоящей беременности, со слов матери, протекала без особенностей, она пребывала в «состоянии овода», не помнила многих событий вследствие употребления новых психоактивных веществ. На сроке 26–27 нед находилась на лечении в родильном доме с диагнозом: острая респираторная вирусная инфекция средней степени тяжести, анемия, гестационный пиелонефрит.

Роды срочные, путем операции кесарева сечения на сроке 36 нед 5 дней. Профилактики респираторного дистресс-синдрома не было. Состояние при рождении тяжелое, оценка по шкале Апгар 5/6/7 баллов на 1, 5 и 10-й минутах соответственно. Рост 45 см, масса 1620 г, окружность груди 26 см, окружность головы 31 см. Проведено немедленное пережатие пуповины, начата респираторная поддержка методом искусственной вентиляции легких (ИВЛ) через лицевую маску, учитывая потребность в FiO_2 (Fraction of inspired oxygen — фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси) до 100% для достижения целевых параметров SpO_2 (сатурация крови кислородом), проведена интубация трахеи, на фоне ИВЛ методом INSURE (Intubation-surfactant-extubation) введен порактант-альфа. Потребность в FiO_2 снижена до 30%. После извлечения ребенка наблюдалась деформация пальцев кистей и бедер, в связи с чем после стабилизации состояния новорожденного была проведена рентгенография и диагностирован перелом обеих бедренных костей (рис. 1–3).

Пациент был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. С 1-го дня проводилась респираторная поддержка методом ИВЛ в режиме ACV (assist/control-mode ventilation), с 16-го дня переведен в режим SIMV (synchronized intermittent mandatory ventilation)/PCV (pressure controlled ventilation). На 20-е сутки ребенок был экстубирован и переведен на CPAP/PCV. На 22-е сутки жизни состояние ребенка ухудшилось (эпизоды десатурации), поэтому было принято решение вновь перейти на ИВЛ в режиме ACV. Лабораторно в 1-е сутки



Рис. 1. Рентгенологическая картина респираторного дистресс-синдрома новорожденных и переломов со смещением обеих бедренных костей.

Fig. 1. X-ray picture of neonatal respiratory distress syndrome and fractures with displacement of both femurs.

наблюдалась гипокоагуляция. Врожденная анемия была скорректирована переливанием эритроцитарной массы. В связи с инфекционным анамнезом (отсутствие данных обследований у матери, хориоамнионит) была начата стартовая антибактериальная терапия ампициллином и гентамицином. В неврологическом статусе наблюдалось угнетение сознания до сопора. Клонико-тонические судороги впервые зарегистрированы на 11-е сутки жизни. Энтеральное питание получал с 6 сут жизни через зонд смесью для недоношенных детей с постепенным расширением объема.

С рождения проводилось лечение врожденных закрытых переломов бедренных костей путем вытяжения и иммобилизация нижних конечностей (см. рис. 2). На 24-е сутки сформировалась костная мозоль (см. рис. 3), и лангеты были сняты. Рентгенологически наблюдалась следующая картина: признаки неправильно консолидирующихся переломов диафизов обеих бедренных костей в средней трети; смещение периферических костных отломков обеих бедренных костей: справа кзади и медиально на ширину диафиза без деформации продольной оси, слева кпереди и латерально на ширину диафиза и под углом 13° , открытым медиально (см. рис. 3).

На всем протяжении периода выхаживания данного пациента в стационаре III уровня состояние оставалось стабильно тяжелым. На 25-е сутки пациента перевели на второй этап выхаживания. Пациент в дальнейшем был признан врачебной комиссией паллиативным, по настоящее время находится на ИВЛ без перспектив для экстубации и самостоятельного дыхания.



Рис. 2. Внешний вид пациента на вытяжении.

Fig. 2. Appearance of the patient in traction.



Рис. 3. Сформированные костные мозоли.
Fig. 3. Formed bone calluses.

Состояние при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных учреждения II уровня (после перетранспортировки из областного перинатального центра) оценено как тяжелое за счет множественных врожденных аномалий развития и дыхательной недостаточности III степени. Пациент находился на респираторной поддержке методом ИВЛ в режиме SIMV/PCV. На осмотр реагировал слабо в виде единичных подергиваний конечностей на тактильный раздражитель. Положение гипотоничное, арефлексия (рис. 4). Кожа розовая, мраморная, чистая, сухая. Тургор тканей

снижен. Подкожный жировой слой резко истончен, в области нижних конечностей практически отсутствует. В легких ослабление дыхания, тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот умеренно вздут, перистальтика сохранена, стул регулярный, темпы диуреза в пределах нормы.

В динамике выхаживания и мониторинга жизненно важных показателей и лабораторных параметров была диагностирована бактериемия в посевах мочи и крови, рост *Staphylococcus epidermidis* и *MRSA*, клинически у ребенка наблюдалась отрицательная динамика течения бронхолегочного процесса (рис. 5, а, б), диагностирован тотальный пневмоторакс, имелись выраженная церебральная недостаточность и судорожный синдром, который сохранялся на фоне приема двух противоэpileптических препаратов, что было интерпретировано как сепсис. Назначена антибактериальная терапия линезолидом на 14 сут, при повторных бактериологических посевах рост микроорганизмов не выявлен, купированы рентгенологические изменения в легких (рис. 5, в), состояние оставалось стабильно тяжелым.

Таким образом, приведенное клиническое наблюдение демонстрирует негативное влияние синтетических катионов на плод во время внутриутробного развития, которое реализуется симптомокомплексом задержки внутриутробного развития, поражением костной ткани с антенатальным формированием снижения минеральной плотности кости, а также поражением головного мозга и, как результат, тяже-



Рис. 4. Внешний вид пациента на втором этапе выхаживания.
Fig. 4. Appearance of the patient at the second stage of nursing.

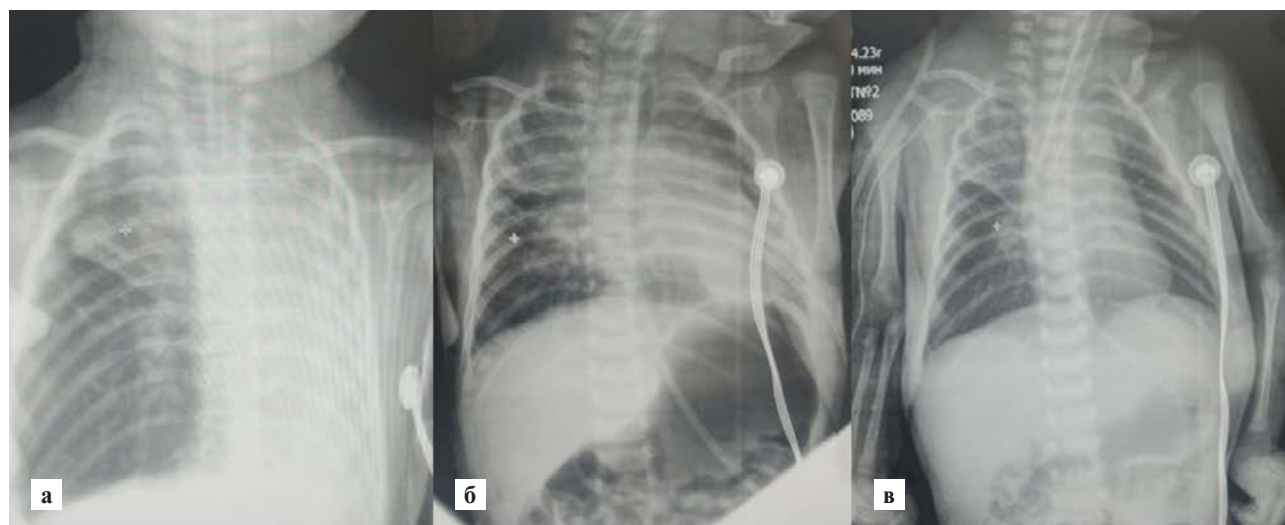


Рис. 5. Рентгенологическая картина (а–в) нарушений бронхиальной проходимости и гиповентиляции.

Fig. 5. X-ray picture of bronchial obstruction and hypoventilation.

лым нарушением функций дыхательной системы вследствие поражения дыхательного центра (рис. 6). Кроме того, следует обратить внимание, что в данной когорте беременных женщин, которые подвержены наркотической зависимости, существуют и другие факторы, влияющие на плод. В настоящем клиническом наблюдении, помимо употребления новых психоактивных веществ, задержку развития плода усугубляли хориоамнионит и курение, что соответствует социальному статусу беременной женщины.

Обсуждение

Исследования патофизиологических механизмов демонстрируют плеiotропность патологического влияния новых психоактивных веществ, включающую индукцию окислительного стресса, апоптоза и аутофагии, вовлечение цитокинов как неотъемлемого участника любого воспалительного процесса и, как итог, ремоделирование нервной ткани и повреждение структур головного мозга.

Дофаминовая наркотическая зависимость. Исследовать механизм действия новых психоактивных веществ начали еще в конце XX века. Так, в начале 1980-х годов было выяснено, что катионы увеличивают содержание внеклеточного дофамина [10]. Путем блокады захвата дофамина пресинаптической мембраной они также стимулируют высвобождение дофамина из синапсов головного мозга [11]. Вследствие увеличения содержания дофамина в полосатом теле, где находятся центры удовольствия, происходит развитие наркотической зависимости [12].

Цитотоксическое повреждение и окислительный стресс. В. den Hollander и соавт. [13] изучали цитотоксичность β -кетоамфетаминов в клетках нейробластомы SH-SY5S (клеточная линия человеческого происхождения, используемая в научных целях) и оценивали окислительно-восстановительный потенциал. Авторы показали, что β -кетоамфетамины

увеличивают высвобождение лактатдегидрогеназы, что приводит к повреждению клетки.

R. López-Arnu и соавт. [14] исследовали ферментативные изменения, происходящие у крыс после введения мефедрона, имитирующего его злоупотребление человеком. Было обнаружено, что уровни глутатионпероксидазы оказались повышены в лобной коре, полосатом теле и гиппокампе; кроме того, в лобной коре наблюдалось усиление перекисного окисления



Рис. 6. Внешний вид пациента спустя 3 мес после рождения.

Fig. 6. Appearance of the patient 3 months after birth.

липидов. Эти данные свидетельствуют об окислительном стрессе, связанном с мефедроном [14, 15]. Были проведены эксперименты *in vitro* на культурах нейронов коры головного мозга с целью наблюдения дозозависимого цитотоксического эффекта (дофаминергическая и серотонинергическая нейротоксичность) [16]. Р. Tarkowski и соавт. [17] сообщают, что окислительный стресс встречается не только в головном мозге, но и в почках, сердце, печени и селезенке.

Апоптоз и аутофагия. Синтетические катиноны влияют на молекулярные механизмы апоптоза путем повышенной экспрессии проапоптотического гена *Bax* ($p < 0,05$) и снижением экспрессии антиапоптотического гена *Bcl-2* ($p < 0,05$) [18]. Особенно чувствительными оказались нейроны прилежащего ядра прозрачной перегородки, там выявили самый высокий процент апоптотических клеток [19].

Аутофагия представляет собой эволюционный процесс, в ходе которого поврежденные или неправильно свернутые белки, а также поврежденные клеточные органеллы могут быть уничтожены [20]. Многие химические соединения, в том числе синтетические катиноны, активируют аутофагию как адаптивную реакцию на стресс и механизм выживания [21]. Накопленные данные свидетельствуют, что аутофагия может быть вовлечена в механизм действия наркотиков. Было обнаружено, что 3,4-метилendioксиметкатинон, метамфетамин, α -пирролидинопентиофенон и метилendioксипировалерон индуцируют аутофагию путем повышения количества белка LC3 (Light Chain 3, белки — индукторы аутофагосомы) в клетках, стимулируют превращение цитозольного LC3-I в связанный с мембраной LC3-II с образованием аутофагических вакуолей [22–24].

Провоспалительные цитокины и активация микроглии и астроцитов. После введения крысам мефедрона R. López-Arnaiz и соавт. [14] не наблюдали активации микроглии. Эти результаты согласуются с результатами M. Angoa-Pérez [25] и рабочей группы, которые не обнаружили активации микроглии или повышения уровней глиального фибриллярного кислого белка — показателя активации астроцитов. J. Martínez-Clemente и соавт. [16] показали, что мефедрон не изменял уровня глиального фибриллярного кислого белка и не индуцировал активацию микроглии, однако в гиппокампе было отмечено явное увеличение содержания глиального фибриллярного кислого белка.

J.A. Marusich и соавт. [26], O.H. Kim и соавт. [27] выявили повышение уровня воспалительных цитокинов в головном мозге у самцов крыс (увеличение продукции TNF- α и IL-6 в полосатом теле), по сравнению с самками, как итог развития нейровоспалительного ответа на введение новых психоактивных веществ. В ответ на воспаление и повторное введение α -пирролидинопентиофенона было выявлено увеличение количества микроглии [27].

В настоящее время неизвестно ни о тератогенных, ни о мутагенных эффектах синтетических катинонов, ни о возможных долгосрочных последствиях пренатального хронического воздействия этих веществ на плод. В литературе опубликованы несколько клинических наблюдений, которые связаны с употреблением 3,4-метилendioксиметкатинона и α -пирролидинопентиофенона. S. Pichini и соавт. [28] в 2018 г. описали тяжелый неонатальный абстинентный синдром, вызванный воздействием метадона и одновременным приемом синтетического катинона. Метилэтактинон был обнаружен в волосах матери, что доказывало употребление его матерью до беременности и во время нее; кроме того, наркотический препарат был обнаружен в неонатальном меконии (0,7 нг/г), что подтверждает воздействие на плод во время внутриутробного развития. P. Adamowicz и соавт. [29] описали случай гибели плода в связи с употреблением матерью синтетических наркотиков в последнем триместре беременности. Посмертное обследование младенца не выявило существенных патологических изменений. Ребенок был мертворожденным, антенатальная гибель плода явилась результатом асфиксии. Токсикологический анализ показал высокий уровень 3,4-метилendioксиметкатинона (76 нг/мл) и α -пирролидинопентиофенона (12 нг/мл) в крови ребенка.

Токсичность 3,4-метилendioксиметкатинона и α -пирролидинопентиофенона не изучалась, и точная токсическая доза неизвестна. Концентрация метилendioксипировалерона в сыворотке крови обследованных, продемонстрировала, высокую вариабельность от следовых (< 10 нг/мл) до крайне высоких (576 нг/мл) значений [30]. Концентрация α -пирролидинопентиофенона в крови в случаях с летальным исходом находилась в диапазоне 1,1–6200 нг/мл [30]. Тем не менее часто это соединение было не единственной причиной смерти, так как обнаруживались и другие токсичные вещества [29, 30].

Синтетические катиноны в более закисленной крови плода находятся в ионизированной форме и длительно циркулируют в кровеносной системе. В метаболизме метилendioксипировалерона наиболее важными катализаторами служат изоферменты CYP2C19, CYP1A2 и CYP2D6. На втором этапе «соли» конъюгируют либо с глюкуроновой кислотой, либо с сульфатом [1, 4, 5]. Однако анатомо-физиологические особенности, недостаток изоферментов и ферментов печени приводит к повышению концентрации синтетических наркотиков у плода по сравнению с концентрацией в крови матери [1].

Необходимо отметить, что клинические данные об орган- и тканеспецифичности патологического влияния новых психоактивных веществ на плод и новорожденного ребенка еще находятся в стадии накопления, в связи с этим авторы настоящей публи-

кации предлагают сопоставлять новые данные о действии новых психоактивных веществ информацией о «классических» наркотических веществах, влияние которых на плод и новорожденного подробно описано.

Заключение

В экспериментальных исследованиях продемонстрированы негативные патофизиологические механизмы, запускаемые синтетическими катинонами, в виде усиления проапоптотической активности, образования аутофаголизосом и активных форм кислорода, усиления провоспалительной направленности иммунной системы. Собственное клиническое наблюдение описывает негативные клинические проявления, которые заключаются в преимущественном поражении нервной системы (пороки развития

головного мозга, поражение дыхательного центра) и опорно-двигательного аппарата (выраженный миотонический синдром, врожденные патологические переломы бедренных костей), что приводит к мультиорганной дисфункции, неконтролируемому воспалительному ответу и, как итог, к тяжелой инвалидизации таких детей и увеличению когорты паллиативных педиатрических пациентов. Следовательно, употребление новых психоактивных веществ имеет большую социально-экономическую значимость, описание подобных клинических наблюдений, как и проведение исследований *in vitro*, является актуальным, а расширение представлений о краткосрочных и долгосрочных негативных последствиях употребления новых психоактивных веществ должно послужить иницилирующим этапом для разработки стратегий реабилитации данных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Palamar J.J., Su M.K., Hoffman R.S. Characteristics of novel psychoactive substance exposures reported to New York City Poison Center, 2011–2014. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2016; 42(1): 39–47. DOI: 10.3109/00952990.2015.1106551
2. Wood K.E. Exposure to bath salts and synthetic tetrahydrocannabinol from 2009 to 2012 in the United States. *J Pediatr* 2013; 163(1): 213–216. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.12.056
3. Ebrahim S.H., Gfroerer J. Pregnancy-related substance use in the United States during 1996–1998. *Obstet Gynecol* 2003; 101(2): 374–379. DOI: 10.1016/s0029-7844(02)02588-7
4. Greenfield S.F., Manwani S.G., Nargiso J.E. Epidemiology of substance use disorders in women. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30(3): 413–446. DOI: 10.1016/s0889-8545(03)00072-x
5. Chang J.C., Holland C.L., Tarr J.A., Rubio D., Rodriguez K.L., Kraemer K.L. et al. Perinatal Illicit Drug and Marijuana Use. *Am J Health Promot* 2017; 31(1): 35–42. DOI: 10.4278/ajhp.141215-QUAL-625
6. Gómez-Ruiz L.M., Marchei E., Rotolo M.C., Brunetti P., Mannocchi G., Acosta-López A. et al. Prevalence of Licit and Illicit Drugs Use during Pregnancy in Mexican Women. *Pharmaceuticals (Basel)* 2022; 15(3): 382. DOI: 10.3390/ph15030382
7. Gunn J.K., Rosales C.B., Center K.E., Nuñez A., Gibson S.J., Christ C., Ehiri J.E. Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016; 6(4): e009986. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009986
8. Marchand G., Masoud A.T., Govindan M., Ware K., King A., Ruther S. et al. Birth Outcomes of Neonates Exposed to Marijuana in Utero: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022; 5(1): e2145653. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.45653
9. Reece A.S., Hulse G.K. Epidemiological overview of multidimensional chromosomal and genome toxicity of cannabis exposure in congenital anomalies and cancer development. *Sci Rep* 2021; 11(1): 13892. DOI: 10.1038/s41598-021-93411-5
10. Kalix P. A constituent of khat leaves with amphetamine-like releasing properties. *Eur J Pharmacol* 1980; 68(2): 213–215. DOI: 10.1016/0014-2999(80)90326-x
11. Hadlock G.C., Webb K.M., McFadden L.M., Chu P.W., Ellis J.D., Allen S.C. et al. 4-Methylmethcathinone (mephedrone): neuropharmacological effects of a designer stimulant of abuse. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 339(2): 530–536. DOI: 10.1124/jpet.111.184119
12. Pehek E.A., Schechter M.D., Yamamoto B.K. Effects of cathinone and amphetamine on the neurochemistry of dopamine in vivo. *Neuropharmacology* 1990; 29(12): 1171–1176. DOI: 10.1016/0028-3908(90)90041-o
13. den Hollander B., Sundström M., Pelander A., Ojanperä I., Mervaala E., Korpi E.R., Kankuri E. Keto amphetamine toxicity-focus on the redox reactivity of the cathinone designer drug mephedrone. *Toxicol Sci* 2014; 141(1): 120–131. DOI: 10.1093/toxsci/kfu108
14. López-Arnau R., Martínez-Clemente J., Rodrigo T., Pubill D., Camarasa J., Escubedo E. Neuronal changes and oxidative stress in adolescent rats after repeated exposure to mephedrone. *Toxicol Appl Pharmacol* 2015; 286(1): 27–35. DOI: 10.1016/j.taap.2015.03.015
15. Buzhdygan T.P., Rodrigues C.R., McGary H.M., Khan J.A., Andrews A.M., Rawls S.M., Ramirez S.H. The psychoactive drug of abuse mephedrone differentially disrupts blood-brain barrier properties. *J Neuroinflammation* 2021; 18(1): 63. DOI: 10.1186/s12974-021-02116-z
16. Martínez-Clemente J., López-Arnau R., Abad S., Pubill D., Escubedo E., Camarasa J. Dose and time-dependent selective neurotoxicity induced by mephedrone in mice. *PLoS One* 2014; 9(6): e99002. DOI: 10.1371/journal.pone.0099002
17. Tarkowski P., Jankowski K., Budzyńska B., Biała G., Boguszevska-Czubara A. Potential pro-oxidative effects of single dose of mephedrone in vital organs of mice. *Pharmacol Rep* 2018; 70(6): 1097–1104. DOI: 10.1016/j.pharep.2018.05.010
18. Naseri G., Fazel A., Golalipour M.J., Haghir H., Sadeghian H., Mojarad M. et al. Exposure to mephedrone during gestation increases the risk of stillbirth and induces hippocampal neurotoxicity in mice offspring. *Neurotoxicol Teratol* 2018; 67: 10–17. DOI: 10.1016/j.ntt.2018.03.001
19. Adám A., Gerecsei L.I., Lepesi N., Csillag A. Apoptotic effects of the ‘designer drug’ methylenedioxypyrovalerone (MDPV) on the neonatal mouse brain. *Neurotoxicology* 2014; 44: 231–236. DOI: 10.1016/j.neuro.2014.07.004
20. Yang Z., Klionsky D.J. Mammalian autophagy: core molecular machinery and signaling regulation. *Curr Opin Cell Biol* 2010; 22(2): 124–131. DOI: 10.1016/j.ceb.2009.11.014
21. Yang Z.J., Chee C.E., Huang S., Sinicrope F. Autophagy modulation for cancer therapy. *Cancer Biol Ther* 2011; 11(2): 169–176. DOI: 10.4161/cbt.11.2.14663
22. Valente M.J., Amaral C., Correia-da-Silva G., Duarte J.A., Bastos M.L., Carvalho F. et al. Methylenedioxypyrovalerone (MDPV) ac-

- tivate autophagy in human dopaminergic SH-SY5Y cells: a new insight into the context of β -keto amphetamines-related neurotoxicity. *Arch Toxicol* 2017; 91(11): 3663–3676. DOI: 10.1007/s00204-017-1984-z
23. Matsunaga T., Morikawa Y., Kamata K., Shibata A., Miyazono H., Sasajima Y. et al. α -Pyrrolidinononanophenone provokes apoptosis of neuronal cells through alterations in antioxidant properties. *Toxicology* 2017; 386: 93–102. DOI: 10.1016/j.tox.2017.05.017
24. Siedlecka-Kroplewska K., Wrońska A., Stasiłojć G., Kmieć Z. The Designer Drug 3-Fluoromethcathinone Induces Oxidative Stress and Activates Autophagy in HT22 Neuronal Cells. *Neurotox Res* 2018; 34: 388–400. DOI: 10.1007/S12640-018-9898-Y
25. Angoa-Pérez M., Kane M.J., Francescutti D.M., Sykes K.E., Shah M.M., Mohammed A.M. et al. Mephedrone, an abused psychoactive component of 'bath salts' and methamphetamine congener, does not cause neurotoxicity to dopamine nerve endings of the striatum. *J Neurochem* 2012; 120(6): 1097–1107. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07632.x
26. Marusich J.A., Gay E.A., Stewart D.A., Blough B.E. Sex differences in inflammatory cytokine levels following synthetic cathinone self-administration in rats. *Neurotoxicology* 2022; 88: 65–78. DOI: 10.1016/j.neuro.2021.11.002
27. Kim O.H., Jeon K.O., Jang E.Y. Alpha-pyrrolidinopentiothiophenone (α -PVT) activates the TLR-NF- κ B-MAPK signaling pathway and proinflammatory cytokine production and induces behavioral sensitization in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2022; 221: 173484. DOI: 10.1016/j.pbb.2022.173484
28. Pichini S., Rotolo M.C., García J., Girona N., Leal L., García-Algar O., Pacifici R. Neonatal withdrawal syndrome after chronic maternal consumption of 4-methylethcathinone. *Forensic Sci Int* 2014; 245: e33–e35. DOI: 10.1016/j.forsciint.2014.10.027
29. Adamowicz P., Hydzik P. Fetal death associated with the use of 3,4-MDPHP and α -PHP. *Clin Toxicol (Phila)* 2019; 57(2): 112–116. DOI: 10.1080/15563650.2018.1502443
30. Grapp M., Kaufmann C., Ebbecke M. Toxicological investigation of forensic cases related to the designer drug 3,4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV): Detection, quantification and studies on human metabolism by GC-MS. *Forensic Sci Int* 2017; 273: 1–9. DOI: 10.1016/j.forsciint.2017.01.021

Поступила: 03.10.23

Received on: 2023.10.03

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.