

## ПОСЛЕДСТВИЯ НЕСМЕРТЕЛЬНЫХ ПЕРЕДОЗИРОВОК ОПИОИДАМИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, КЛИНИЧЕСКИХ, ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК, ИМПУЛЬСИВНОСТИ, НЕЙРОКОГНИТИВНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ И МРТ ВОКСЕЛЬ-БАЗИРОВАННОЙ МОРФОМЕТРИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ОПИОИДЗАВИСИМЫХ ПАЦИЕНТОВ

Илюк Р.Д.<sup>1</sup>, Ананьева Н.И.<sup>1</sup>, Ерофеева Н.А.<sup>1</sup>, Громыко Д.И.<sup>1</sup>, Киселев А.С.<sup>1</sup>, Незнанов Н.Г.<sup>1, 2</sup>, Поляков Ю.И.<sup>2, 3</sup>, Крупицкий Е.М.<sup>1, 2</sup>

*ruslan.iluk@mail.ru*

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

<sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

<sup>3</sup> Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 9

*Статья поступила 3.09.2018*

*Несмертельная передозировка (НП) опиоидами является широко распространенным явлением среди опиоидзависимых. Несмотря на это многие последствия НП остаются недостаточно исследованными. Цель работы – изучение социально-психологических и клинических изменений кортикальных и субкортикальных структур головного мозга, а также нейрокогнитивного функционирования у опиоидзависимых пациентов, перенесших передозировку опиоидами. Обследовано 20 опиоидзависимых: 10 пациентов, перенесших многократные передозировки опиоидами (ОЗП), и 10 – без передозировок в анамнезе (ОЗ), средний возраст всей выборки составил 34,1 года ( $SD = 5,57$ ). В контрольные группы (КГ) вошли 68 здоровых человек.*

### Об авторах:

**Илюк Руслан Дмитриевич** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр., руководитель отделения аддиктивных расстройств ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева».

**Ананьева Наталия Исаевна** – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр., руководитель отделения нейрофизиологии, нейровизуальных и клинико-лабораторных исследований ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева».

**Ерофеева Наталья Анатольевна** – канд. психол. наук, науч. сотр. отделения аддиктивных расстройств ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева».

**Громыко Дмитрий Иванович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения аддиктивных расстройств ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева».

**Киселев Алексей Сергеевич** – специалист по биомедицинской статистике, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева».

**Незнанов Николай Григорьевич** – д-р мед. наук, профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, директор ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева»; заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; главный внештатный специалист-эксперт по психиатрии Росздравнадзора; президент Российского общества психиатров, Президент Всемирной ассоциации динамической психиатрии (WADP, Женева).

**Поляков Юрий Израилевич** – д-р мед. наук, заслуженный врач РФ, ст. науч. сотр. лаборатории нейробиологии программирования действий ФГБУН ИМЧ РАН; профессор кафедры нормальной физиологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

**Крупницкий Евгений Михайлович** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела наркологии, заместитель директора по науке ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева»; руководитель лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

В работе применялись опросники «Индекс тяжести зависимости» (ASI), выраженности психопатологической симптоматики (SCL-90-R), импульсивности Барратта (BIS-11) и качества жизни (КЖ), связанного с состоянием здоровья (SF-36). Нейрокогнитивные функции исследовались на нейропсихологическом комплексе CANTAB/E-Prime. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (ГМ) выполнялась на магнитно-резонансном томографе Atlas Exelart Vantage XGV (Toshiba) с магнитной индукцией 1,5 Тл и проведением в последующем воксель-базированной морфометрии (ВБМ) в программе FREESURFER 2. Общее количество передозировок в группе ОЗП составило 7,3 ( $SD = 6,86$ ). У ОЗП по сравнению с ОЗ были выше ( $p \leq 0,05$ ) показатели «Употребление наркотиков» (ASI), частота сочетанного употребления опиоидов и алкоголя, а также других ПАВ. У перенесших передозировку показатели депрессии, тревожности, психотизма, тяжести психопатологического состояния (SCL-90-R: DEP, ANX, PSY, GSI), общей импульсивности (BIS-11: TOT) были выше, «Общего здоровья» (SF-36: GH) – ниже, а нейрокогнитивного функционирования (CANTAB/E-Prime – ряд значений, оценивающих память (DMS), концентрацию внимания и контроль над импульсами (SST), когнитивную гибкость (STROOP), способность к пространственному планированию (SOC)) хуже, чем у ОЗ и КГ ( $p \leq 0,05$ ). По данным ВБМ МРТ в группе ОЗП сни-

жение толщины коры и объема структур ГМ в правой гемисфере (RH): Fusiform (Fs), Lingual (Lg), Parahippocampal (Ph); в левой гемисфере (LH): G temp sup-G T transv, G oc-temp med-Lingual; билатерально: Pars orbitalis, а также Corpus Callosum (CC) posterior были более выражены, чем у ОЗ и КГ. В таких структурах, как Cingul-Ant, Cingul-Mid-Ant, Lg, Fs, Ventral Diencephalon (в LH) и Insula, Accumbens area (в RH), снижение толщины коры и объема структур ГМ было больше, чем у КГ, но не отличались от ОЗ. У ОЗП и ОЗ морфометрические показатели Precentral (в RH/LH), G temporal inf (в LH), Medial orbitofrontal, Ph (в RH) и CC Central – меньше, по сравнению с КГ. Выявлена корреляционная взаимосвязь ( $p \leq 0,05$ ) между количеством передозировок и изменениями ГМ в RH: Caudal middle frontal ( $r > -0,6$ ), Precentral ( $r > -0,6$ ), Insula ( $r > 0,68$ ), а также высокой импульсивностью (BIS-11: TOT,  $r > 0,6$ ) и снижением зрительной памяти (DMS: Perc/tot corr.,  $r = -0,8$ ). Дефицитарность структур ГМ в группе ОЗП коррелирует ( $p \leq 0,05$ ) с нейрокогнитивной недостаточностью и нарушением поведенческого контроля (DMS, PAL, SOC, Stroop, SST), снижением по-

казателей жизненной активности (VT), психического здоровья (MH) и социального функционирования (SF-36), семейных и социальных связей (ASI), увеличением психопатологических жалоб (SCL-90-R: DEP, ANX, INT, GSI), а также значений общей (TOT) и двигательной (MOT) импульсивности, отвлекаемости внимания (ATT), нарушения планирования и самоконтроля NP/sc (BIS-11).

**Ключевые слова:** опиоидная зависимость, несмертельная передозировка, MPT, SANTAB, импульсивность, поражение мозга, качество жизни, нейрокогнитивные и психопатологические нарушения.

## ВВЕДЕНИЕ

Опиоидная зависимость представляет собой одну из наиболее тяжелых нозологических форм наркомании [8; 104]. Потребители опиатов больше подвержены риску преждевременной смерти. Смертность среди потребителей опиоидов в 6–20 раз превышает уровень смертности, обычно регистрируемый среди лиц сопоставимого возраста и пола, относящихся к обычному населению и не употребляющих опиоиды [87]. Одна из основных причин высокой смертности опиоидзависимых – острое отравление опиоидами («передозировка»). По экспертным оценкам, в мире ежегодно от передозировки опиоидов умирают 99 000–253 000 человек [106]. Метаанализ 58 когортных исследований показал, что передозировка является наиболее распространенной причиной смертности среди лиц, потребляющих героин, – 6,5 случая смерти на 1000 человеко-лет [42]. За последние 15 лет в Соединенных Штатах смертность от передозировки героина выросла на 400% [58]. Смертность от передозировки также неуклонно растет в Европе и Австралии [49; 95]. Один из 20–25 случаев передозировки является смертельным, передозировки без смертельного исхода регистрируются намного чаще и представляют собой обычное явление среди наркопотребителей [27; 105]. Проведенные исследования показали, что до 75% наркозависимых испытывают несмертельные передозировки опиоидами, среднее количество перенесенных передозировок на протяжении жизни равняется четырем, и при каждой последующей передозировке кумулятивный риск смертельного исхода возрастает [6; 53; 55].

В настоящее время идентифицирован ряд основных факторов риска, сопряженных как с летальной, так и нелетальной передозировкой, – это доступность опиоидов [43], комбинирование опиоидов и других, в основном седативных, психоактивных веществ (ПАВ), таких как алкоголь и бензодиазепины [42], отсутствие или преждевременное прекращение лечения зависимости от опиоидов [12; 44], пониженная толерантность вследствие недавнего периода абстиненции (воздержания от употребления опиоидов) [11; 14; 21], наличие хронической боли [86], сопутствующих заболеваний, таких как

ВИЧ-инфекция [54], туберкулез, соматические заболевания [47], психические расстройства (инсомния, тревожные расстройства и т. д.) [11; 69]. Все опиоиды угнетают дыхательную функцию через воздействие на опиоидные рецепторы в области моста и продолговатого мозга [112]. Взаимодействие опиоидов с опиоидными рецепторами также приводит к миозу, угнетению кашлевого, рвотного (в больших дозах) и терморегуляторного центров, понижению ЧСС, седации, изменению толерантности. Токсические дозы опиоидов вызывают снижение частоты дыхания или апноэ, угнетение сознания вплоть до глубокой комы. Сочетание опиоидов с бензодиазепинами и алкоголем увеличивает риск передозировки как из-за усиления ингибирующего действия ГАМК [49], так и снижения возбуждающего действия глутамата на NMDA-рецепторы [2]. Именно нарушение дыхания определяет тяжесть состояния, исход и необходимость выбора лечебных мероприятий [10; 115]. Нелетальная передозировка, которую опиоидзависимые многократно переносят в течении жизни и сопровождающаяся церебральной гипоксией, может вызывать микро- и макроструктурные повреждения нервной ткани, дисфункцию различных отделов головного мозга, а также непродолжительные или долговременные осложнения физического и психического функционирования [37; 56; 99; 100].

Несмотря на широкую распространенность феномена несмертельной передозировки, многие ее последствия, в том числе нейрокогнитивные нарушения и повреждения мозговых структур, исследованы недостаточно.

Цель работы – изучение социально-психологических, клинических характеристик, особенностей изменений кортикальных и субкортикальных структур головного мозга и нейрокогнитивного функционирования у опиоидзависимых пациентов, перенесших передозировку опиоидами.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### Объекты исследования

*Опиоидзависимые.* 20 пациентов мужского и женского пола с диагнозом «Синдром зависимости от опиоидов» (F11.2) рекрутированы в две группы: 10 человек вошли в группу опиоидзависимых без передозировок в анамнезе (ОЗ), 10 пациентов составили группу перенесших передозировку опиоидами (ОЗП). Возраст участников исследования составлял от 24 до 55 лет. Включение в исследование проводилось не ранее чем через три недели после курса детоксикации и отмены всех препаратов. Все пациенты под-

писывали форму информированного согласия, утвержденную Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. Обследования проводили врачи психиатры-наркологи и психологи, прошедшие специальное обучение.

*Группы нормативного контроля (КГ).* Группы контроля представлены волонтерами без соматической, инфекционной, наркологической и психиатрической патологии. Психометрические и нейрокогнитивные показатели получены при обследовании 33 здоровых человек, которые составили группу контроля №1 (КГ1). Также в работе использовались данные МРТ воксель-базированной морфометрии головного мозга, выполненной у 10 здоровых человек, – группа контроля №2 (КГ2).

Дизайн исследования: кроссекционное.

### **Методы исследования**

В работе использовались клиническая карта и специально разработанный опросник для изучения передозировок [6].

*Психометрические методы исследования:* опросник «Индекс тяжести зависимости» – Addiction Severity Index (ASI), русскоязычная версия [72; 73], опросник выраженности психопатологической симптоматики (клиническая шкала самоотчета) – Symptom Check List-90-Revised (SCL-90-R) [45; 46], шкалы импульсивности Е.С. Барратта (Barratt impulsivity scale, BIS-11) [20; 48] и качества жизни, связанного с состоянием здоровья, – Health Status Survey (SF-36), русскоязычная версия [110].

*Нейропсихологическое тестирование на комплексе САНТАВ.* Исследование нейрокогнитивных функций проводилось с помощью компьютеризированной батареи нейропсихологических проб на комплексе САНТАВ (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) и E-Prime [30].

Изучение оперативной памяти и способности к распознаванию образов с учетом отсроченных зрительных стимулов проводилось с помощью теста «Отложенный выбор по образцу» (Delayed Matching to Sample, DMS) [59]; тест «Обучение методом парных ассоциаций» (Paired Associate Learning, PAL) применялся для оценки зрительной памяти и способности к (зрительно-пространственному) обучению [91], тест «Кембриджские чулки» (Stockings of Cambridge, SOC) оценивал пространственное планирование и решение задач [92], «Тест интерференции цвета и слова Струупа» (Stroop Word/Color Test) – когнитивную гибкость [26], а «Тест с остановкой и преклужением внимания» (Stop Signal Task, SST) – уровень импульсивности и невнимания (функцию ингибирования) [62; 63; 64; 65].

В анализе результатов, полученных с помощью теста DMS, учитывались длительность латентного периода между стимулом и ответной реакцией, а также число правильных ответов в процентах. В методике PAL оценивались среднее число ошибок при выполнении задания, среднее число попыток при выполнении задания и количество завершенных этапов; в SOC – минимальное число шагов и среднее число шагов при решении задач; в SST – процент правильных ответов во всех тестах и каждого блока в отдельности. В тесте Stroop рассчитывался показатель интерференции в виде разницы между прогнозируемым и реальным количеством правильных ответов.

Обследование выполнялось на специальном компьютере с сенсорным экраном [30; 31]. Перед прохождением тестирования все участники получили подробные инструкции по выполнению заданий. Все нейрокогнитивные тесты являлись невербальными и оценивали поведенческие реакции.

*МРТ воксель-базированная морфометрия головного мозга (МРТ ВБМ ГМ).* Исследование изменений в головном мозге (ГМ) проводилось на магнитно-резонансном томографе Atlas Exelart Vantage XGV (Toshiba, Япония), 1,5 Тл. Использовали стандартную 8-канальную катушку для головы. Положение пациента – лежа на спине. Для исследования ГМ применяли стандартный алгоритм МРТ-исследования, который включает в себя импульсные последовательности быстрого спинного эха (fast spin echo – FSE) для получения T1-взвешенных изображений (T1-ВИ) и T2-взвешенных изображений (T2-ВИ), а также последовательность инверсии-восстановления с подавлением сигнала от жидкости FLAIR (Flair-fluid attenuated inversion recovery), обеспечивающую подавление сигнала свободной воды при сохранении базовой T2-взвешенности изображения. На следующем этапе выполнялась импульсная последовательность 3D-MPRAGE (Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo) со следующими параметрами: TR = 12, TE = 5, FOV = 25,6, MTX = 256, ST = 2,0, FA = 20. Затем проводилась постпроцессинговая обработка данных последовательности – воксель-базированная морфометрия (voxel-based morphometry – VBM) анатомической МРТ с использованием приложения FreeSurfer, который находится в свободном доступе по адресу: <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/> и является бесплатным программным обеспечением, разработанным в Центре биомедицинской визуализации Martinos (Massachusetts General Hospital), который устанавливается на операционную систему Linux. Постпроцессинговая обработка включала преобразование серии изображений в стандартное анатомическое пространство с корректированием изображений в единую систему координат, а также проведение нормализации, сглаживания и автоматическую сегментацию кортикальных и субкортикальных структур.



*Определение ПАВ и алкоголя.* Перед обследованием у всех пациентов был взят анализ мочи на наличие ПАВ (опиоиды, кокаин, бензодиазепины, амфетамины и каннабиноиды), а также оценивалась концентрация алкоголя в выдыхаемом воздухе.

Статистический анализ данных проводился с использованием статистического пакета SPSS v. 21. Для всех количественных показателей рассчитывались средние, медианы (М) и среднеквадратические отклонения (SD), сравнения проведены при помощи критерия Манна-Уитни. Для качественных показателей указаны частоты и доли в процентах. Для сравнения качественных признаков были построены таблицы сопряженности и использовался точный критерий Фишера. Учитывая маленький объем выборки, полученные р-значения приведены дескриптивно. Для выявления взаимосвязей был выполнен корреляционный анализ – коэффициент корреляции (r) Пирсона. Различия принимались статистически значимыми при уровне значимости менее  $p \leq 0,05$ .

Критерии включения в группу опиоидзависимых без передозировок (ОЗ): синдром зависимости от опиоидов, возраст от 18 до 60 лет, отсутствие опиатных передозировок в анамнезе, отсутствие тяжелых черепно-мозговых травм (ЧМТ) и других органических поражений ГМ, срок воздержания от употребления наркотиков не менее 21 суток перед началом исследования.

Критерии включения в группу опиоидзависимых с передозировками (ОЗП): синдром зависимости от опиоидов, возраст от 18 до 60 лет, наличие частых (3 и более) опиатных передозировок в анамнезе, отсутствие тяжелых ЧМТ и преморбидных органических поражений ГМ.

Критерии невключения: в исследование не включались респонденты, не давшие добровольного информированного согласия на участие в исследовании; имевшие эндогенные психические заболевания, зависимость от другого ПАВ, кроме никотина, СПИД, нейроинфекции, онкологические заболевания; клинически нестабильное серьезное заболевание (печеночная или почечная недостаточность, кардиоваскулярные, легочные, эндокринные, неврологические, инфекционные или метаболические нарушения); беременность; положительный результат анализа на содержание ПАВ (морфина, кокаина, амфетаминов, метамфетаминов, метадона) в моче или алкоголя в выдыхаемом воздухе перед включением в исследование.

Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании, несоблюдение пациентом условий участия в исследовании, обнаружение в процессе обследования сопутствующей патологии, характер которой может повлиять на результат исследования, интоксикация ПАВ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Социально-демографические и клинические характеристики обследованных пациентов (табл. 1)**

В группу опиоидзависимых без передозировок (ОЗ) вошли 10 пациентов: 7 мужчин (70%) и 3 женщины (30%). Средний возраст опиоидзависимых составил 34,10 года ( $SD = 5,57$ ). В группу опиоидзависимых с передозировками (ОЗП) включены 10 пациентов: 5 мужчин (50%) и 5 женщин (50%), средний возраст – 34,30 года ( $SD = 8,47$ ). Социальный статус в группах ОЗ vs. ОЗП: женаты/замужем – 3 человека (30%) vs. 2 (20%), холост (не замужем) – 6 (60%) vs. 4 (40%), удовлетворены семейным положением: 6 (60%) vs. 4 (40%), материальную помощь (любым образом) получают – 6 (60%) vs. 9 (90%), материальная помощь является основным источником средств к существованию – 2 (20%) vs. 7 (70%) ( $p = 0,019$ ).

Общее количество передозировок (в течение жизни) в группе ОЗП составило 7,3 ( $SD = 6,86$ ); тяжесть последней передозировки ( $n = 7$ ): легкая – 1 (14,3%), средняя – 3 (42,9%), тяжелая – 3 (42,9%); основной причиной передозировки названо ( $n = 10$ ): превышение дозы принятого наркотика – 50% (в трех случаях причиной являлась высокая чистота наркотика, в двух случаях – снижение толерантности после предшествующего периода воздержания от употребления опиоидов), сочетанное употребление ПАВ и психотропных препаратов – 20%, алкогольное опьянение – 30%. У всех перенесших передозировку (100%) токсическое превышение доз опиоидов сопровождалось потерей сознания, угнетением дыхания, цианозом кожных покровов (со слов опрошенных, которым сообщили свидетели передозировок). Возраст первой передозировки – 22,6 года ( $SD = 6,50$ ); число передозировок за последний год – 1,50 ( $SD = 1,35$ ), число госпитализаций из-за передозировок равнялось пяти. 40% в группе ОЗП респондентов были сильно обеспокоены тем, что могут испытать передозировку в будущем (у ОЗ – 10%), при этом они меньше ориентированы на отказ от потребления ПАВ: ОЗП – 40% vs. ОЗ – 10%. В группе ОЗП ( $n = 10$ ) 100% опрошенных «всегда или практически всегда» употребляли наркотики в одиночестве (в группе ОЗ – 60%), были озабочены проблемами с общим здоровьем «значительно или очень сильно» – 60% (в группе ОЗ – 30%) и считали для себя «очень важным» лечение этих проблем со здоровьем – 90% (в группе ОЗ – 60%). У ОЗП по сравнению с ОЗ были выше частота употребления алкоголя за последний месяц ( $p = 0,028$ ), а также употребление более одного вида ПАВ в день ( $p = 0,004$ ) (табл. 1).

Обследуемые обеих групп не различались между собой по возрасту, полу, общей продолжительности употребления опиоидов, максималь-



ной толерантности к наркотическому веществу, количеству раз лечения от опиоидной зависимости, длительности и наличию сопутствующих заболеваний (табл. 1). Группы контроля: группу контроля КГ1 составили 33 респондента (21 мужчина и 12 женщин), средний возраст – 33,98 года (SD = 5,91), группу контроля КГ2 – 35 здоровых человек (20 мужчин и 15 женщин). Средний возраст обследованных – 33,60 года (SD = 5,84). Статистически значимых гендерных и возрастных различий между группами контроля и опиоидзависимыми выявлено не было.

Таблица 1

Демографические и клинические показатели опиоидзависимых без передозировок (ОЗ) и с передозировками (ОЗП) в анамнезе

	ОЗ (n = 10) Mean. (SD)	ОЗП (n = 10) Mean. (SD)	p
Возраст	34,10 (5,57)	34,30 (8,47)	0,951
Мужчины/женщины (n)	7 / 3	5 / 5	
Общая продолжительность употребления опиоидов (кол. месяцев)	114,89 (65,78)	115,11 (94,53)	0,995
Максимальная толерантность к наркотическому веществу (в граммах)	2,19 (2,20)	3,50 (6,24)	0,559
Употребление алкоголя в любых количествах за последние 30 дней	2,10 (2,13)	9,10 (9,04)	0,028*
Употребление более чем одного вещества в день (включая алкоголь)	0,20 (0,63)	9,00 (8,35)	0,004*
Количество передозировок в течение жизни	–	7,3 (SD = 6,86)	–
Возраст первой передозировки	–	22,60 (6,50)	–
Количество раз лечения от наркомании	6,30 (7,80)	6,90 (5,36)	0,843
ВИЧ-инфекция (длительность в месяцах) (ОЗ, n = 3), (ОЗП, n = 3)	48,33 (72,47)	72,00 (67,88)	0,739
Гепатит С (длительность в месяцах) (ОЗ, n = 3), (ОЗП, n = 3)	102,00 (62,64)	72,00 (40,40)	0,437

Примечание: \* – статистически значимые различия между группами ( $p \leq 0,05$ ) по критерию Манна-Уитни.

### Результаты психометрического исследования (табл. 2)

При помощи методики «Индекс тяжести зависимости» (ASI) установлено, что у пациентов ОЗП по сравнению с группой ОЗ статистически значимо выше показатели «Употребление наркотиков» (0,25, SD = 0,10 vs. 0,12, SD = 0,08;  $p < 0,05$ ), что свидетельствуют о большем количестве проблем, связанных с потреблением опиоидов и других ПАВ.

При оценке значений психопатологической симптоматики по шкале SCL-90-R в исследуемых группах выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ): в группах ОЗ и ОЗП отмечаются более высокие показатели по всем шкалам по сравнению с нормативной группой (КГ1), за исключением НОС в группе ОЗ. В группе ОЗП регистрируется достоверно больше жалоб по шкалам «депрессия» (DEP), «тревожность» (ANX) и «психотизм» (PSY), чем у ОЗ и КГ1. У пациентов ОЗП максимальные показатели отмечаются по шкалам «депрессия» (DEP), «соматизация» (SOM) и «тревожность» (ANX), в группе ОЗ — по шкалам «обсессивно-компульсивные расстройства» (O-C), «паранояльная симптоматика» (PAR) и «межличностная сензитивность» (INT). Таким образом, потребление опиоидов сопровождается широким спектром психопатологических жалоб, но аффективные нарушения тревожно-депрессивного спектра, такие как апатия, угасание интереса к деятельности, дисфория, нервозность, беспокойство, ощущение безнадежности, а также неопределенного страха и опасности, максимально выражены у наркозависимых, перенесших передозировку опиоидами. Для данных пациентов больше характерны замкнутость, отсутствие доверительных связей с близкими, социальная отгороженность. О тяжести психопатологического состояния и глубине расстройств в группе ОЗП свидетельствует показатель GSI, который больше, чем в других группах ( $p < 0,05$ ).

По данным шкалы Барратта (BIS-11) интегральный показатель «общая импульсивность» (TOT) в группе ОЗП составил 71,00 ( $SD = 5,10$ ), то есть импульсивность находится на патологическом уровне. Значение «общей импульсивности» (TOT) в группе ОЗП выше ( $p < 0,05$ ), чем в группах ОЗ и КГ1. Показатели субшкал «двигательная импульсивность» (TOT) и «способность к планированию и самоконтроль» (NP), а также шкал «когнитивная сложность» (cc), «настойчивость/усидчивость» (per), в группе ОЗП больше ( $p < 0,05$ ) контрольных значений (КГ1). Тестирование указывает на то, что опиоидзависимые, в отличие от нормативной группы, меньше размышляют об имеющихся проблемах (cc), планируют и контролируют свои действия, они больше живут настоящим моментом (NP). Наркозависимые склонны действовать поспешно (MOT), для них характерны изменчивость интересов, нетерпеливость, меньшая настойчивость (per). Пациенты ОЗП больше всего склонны к необдуманному и незапланированному реагированию на различные раздражители (TOT).

При изучении качества жизни с помощью опросника SF-36 установлено, что в обеих группах опиоидзависимых субъективное восприятие качества жизни ниже ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой (КГ1) по шкалам «социальное функционирование» (SF), «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» (RE), а также «психи-

ческое здоровье» (МН). Полученные данные свидетельствуют о большем психическом неблагополучии наркозависимых, наличии у них негативных эмоциональных переживаний и физических состояний, которые приводят к ограничению социальных контактов, снижению уровня коммуникации, а также вызывают трудности при выполнении обычной деятельности. В группе ОЗП показатели шкал «интенсивность боли» (Р) и «ролевое (физическое функционирование)» (RP) меньше ( $p < 0,05$ ) нормативных значений (КГ1), это указывает на то, что боль и худшее физическое состояние больше ограничивают их способность заниматься повседневной работой и другими рутинными занятиями. По данным шкалы «общее здоровье» (GH), пациенты из группы ОЗП оценивают состояние своего здоровья хуже ( $p < 0,05$ ), чем обследованные из групп ОЗ и КГ1.

Таблица 2

Средние значения психометрических показателей у опиоидзависимых без передозировок (ОЗ), с передозировками (ОЗП) в анамнезе и в нормативной группе (КГ1)

Психометрические показатели	ОЗ (n = 10) Mean. (SD)	ОЗП (n = 10) Mean. (SD)	КГ1 (n = 33) Mean. (SD)
(ASI) Медицинский статус, Medical	0,43 (0,24)	0,62 (0,29)	—
(ASI) Работа/средства к существованию, Empl/Sup	0,67 (0,29)	0,76 (0,27)	—
(ASI) Употребление алкоголя, Alcohol	0,07 (0,07)	0,13 (0,11)	—
(ASI) Употребление наркотиков, Drug	0,12 (0,08)	0,25 (0,10) <sup>1</sup>	—
(ASI) Семья и социальные связи, Fam/Soc	0,22 (0,18)	0,39 (0,26)	—
(ASI) Психиатрический статус, Psych	0,25 (0,21)	0,36 (0,30)	—
(ASI) Юридические аспекты, Legal	0,16 (0,21)	0,13 (0,17)	—
(BIS-11) Внимательность, att	10,30 (2,71)	11,70 (2,11)	10,4 (2,9)
(BIS-11) Моторный компонент, mot	14,70 (2,31)	16,00 (2,58)	15,0 (3,2)
(BIS-11) Самоконтроль, sc	12,60 (2,46)	13,60 (2,41)	12,1 (3,3)
(BIS-11) Когнитивная сложность, cc	12,90 (1,97)	14,20 (2,15) <sup>3</sup>	11,5 (2,6)
(BIS-11) Настойчивость/ усидчивость, per	8,10 (1,45)	8,80 (2,04) <sup>3</sup>	6,9 (1,8)
(BIS-11) Когнитивная неустойчивость, ci	5,50 (1,51)	6,20 (0,92)	6,4 (1,9)
(BIS-11) Отвлекаемость внимания, ATT	15,80 (3,88)	17,90 (2,02)	16,7 (4,1)
(BIS-11) Двигательная импульсивность, MOT	22,80 (3,36)	24,80 (2,25) <sup>3</sup>	22,0 (4,0)
(BIS-11) Способность к планированию и самоконтроль, NP	25,50 (3,50)	27,80 (4,02) <sup>3</sup>	23,6 (4,9)
(BIS-11) Общая импульсивность, TOT	64,00 (7,30)	71,00 (5,10) <sup>1,3</sup>	62,3 (10,3)
(SF-36) Физическое функционирование, PF	85,50 (17,87)	89,50 (9,26)	83,0 (23,8)
(SF-36) Ролевое (физическое) функционирование, RP	60,00 (39,44)	40,00 (41,16) <sup>3</sup>	77,9 (35,3)

Психометрические показатели	ОЗ (n = 10) Mean. (SD)	ОЗП (n = 10) Mean. (SD)	КГ1 (n = 33) Mean. (SD)
(SF-36) Интенсивность боли, P	67,50 (21,87)	50,50 (31,15) <sup>3</sup>	70,2 (23,4)
(SF-36) Общее здоровье, GH	64,50 (11,17)	53,00 (12,06) <sup>1,3</sup>	70,1 (21,4)
(SF-36) Жизненная активность, VT	57,00 (18,14)	50,50 (16,41)	57,0 (21,1)
(SF-36) Социальное функционирование, SF	71,25 (14,49) <sup>2</sup>	52,50 (30,51) <sup>3</sup>	83,6 (23,0)
(SF-36) Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, RE	53,33 (42,17) <sup>2</sup>	46,67 (42,16) <sup>3</sup>	83,1 (31,6)
(SF-36) Психическое здоровье, MH	62,00 (13,37) <sup>2</sup>	48,40 (24,40) <sup>3</sup>	75,2 (17,6)
(SCL-90) Соматизация, SOM	0,89 (0,63) <sup>2</sup>	1,42 (0,92) <sup>3</sup>	0,50 (0,03)
(SCL-90) Обсессивно-компульсивные расстройства, O-C	1,02 (0,50) <sup>2</sup>	1,13 (0,57) <sup>3</sup>	0,50 (0,05)
(SCL-90) Межличностная сензитивность, INT	0,97 (0,53) <sup>2</sup>	1,02 (0,62) <sup>3</sup>	0,62 (0,06)
(SCL-90) Депрессия, DEP	0,98 (0,51) <sup>2</sup>	1,68 (0,80) <sup>1,3</sup>	0,49 (0,04)
(SCL-90) Тревожность, ANX	0,87 (0,59) <sup>2</sup>	1,48 (0,64) <sup>1,3</sup>	0,39 (0,04)
(SCL-90) Враждебность, HOS	0,68 (0,44)	1,21 (0,72) <sup>3</sup>	0,56 (0,07)
(SCL-90) Фобическая тревожность, PHOB	0,41 (0,43) <sup>2</sup>	0,53 (0,47) <sup>3</sup>	0,17 (0,02)
(SCL-90) Паранояльная симптоматика, PAR	0,70 (0,52) <sup>2</sup>	1,13 (0,54) <sup>3</sup>	0,26 (0,04)
(SCL-90) Психотизм, PSY	0,44 (0,47) <sup>2</sup>	1,22 (0,62) <sup>1,3</sup>	0,23 (0,03)
(SCL-90) Общий индекс тяжести, GSI	0,81 (0,40) <sup>2</sup>	1,29 (0,54) <sup>1,3</sup>	0,42 (0,01)

Примечания:

<sup>1</sup> Статистически значимые различия между группами ОЗ и ОЗП ( $p < 0,05$ ) по критерию Манна-Уитни.

<sup>2</sup> Статистически значимые различия между группами ОЗ и КГ1 ( $p < 0,05$ ) по t-критерию.

<sup>3</sup> Статистически значимые различия между группами ОЗП и КГ1 ( $p < 0,05$ ) по t-критерию.

### Данные исследования нейрокогнитивных функций на комплексе CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) и E-Prime (табл. 3)

*Тесты CANTAB:* При изучении параметров теста «Отложенный выбор по образцу» (Delayed Matching to Sample, DMS), который оценивает краткосрочную зрительную память, установлено ( $p < 0,05$ ), что в группе ОЗП по сравнению с ОЗ и КГ2 меньше процент правильных ответов, предъявляемых с 12-секундной задержкой (Percent correct, 12000 ms delay), количество общих правильных ответов (Total correct, all delays) и правильных ответов в отношении стимулов, предъявляемых с 12-секундной задержкой (Total correct, 12000 ms delay), при этом у ОЗ последние два показателя ниже ( $p < 0,05$ ) нормативных, в группе КГ2. Тест «Кембриджские чулки»

(Stockings of Cambridge, SOC), направленный на диагностику способности к пространственному планированию, показал, что респондентам из группы ОЗП требуется большее ( $p < 0,05$ ) число ходов при решении задач в пять ходов (SOC Mean moves, 5 moves), по сравнению с ОЗ и КГ2.

*Тесты E-Prime:* С помощью «Теста с остановкой и переключением внимания» (Stop Signal Task, SST), позволявшего оценивать уровень импульсивности и невнимания, выявлено (ингибиторный контроль), что в группе ОЗП, по сравнению с ОЗ и КГ2, регистрируется меньший процент ( $p < 0,05$ ) правильных ответов базовой части (STOP slide 3 RESP-S). «Тест интерференции цвета и слова Струупа» (Stroop Word/Color Test) продемонстрировал лучшее время ( $p < 0,05$ ) реакции на инконгруэнтный стимул (STROOP incong-RT) у обследуемых КГ, чем у ОЗП и ОЗ. При этом самый длинный латентный период реакции на инконгруэнтный стимул отмечен у пациентов ОЗП ( $p < 0,05$ ). Из полученных данных следует, что у пациентов ОЗП нарушения нейрокогнитивного функционирования и контроля над исполнительными функциями выражены больше, чем у наркопотребителей ОЗ и в группе контроля.

Таблица 3

Показатели различий нейрокогнитивного функционирования по данным CANTAB / E-Prime у опиоидзависимых без передозировок (ОЗ), с передозировками (ОЗП) и в нормативной группе (КГ1)

Показатели CANTAB / E-Prime	ОЗ (n = 10) Mean. (SD)	ОЗП (n = 10) Mean. (SD)	КГ1 (n = 33) Mean. (SD)
DMS Percent correct (12000 ms delay)	84,00 (9,66)	66,00 (16,47) <sup>1,3</sup>	88,6 (12,10)
DMS Total correct (12000 ms delay)	8,40 (0,97) <sup>2</sup>	6,60 (1,65) <sup>1,3</sup>	9,2 (1,10)
DMS Total correct (all delays)	25,40 (3,03) <sup>2</sup>	23,00 (2,21) <sup>1,3</sup>	26,50 (0,58)
SOC Mean moves (5 moves)	5,68 (1,00)	7,00 (1,28) <sup>1,3</sup>	5,50 (0,50)
STOP slide 3 RESPS (SST)	98,73 (1,64)	94,95 (5,89) <sup>1,3</sup>	97,93 (1,61)
STROOP incong-RT	1103,39 (224,80) <sup>2</sup>	1567,78 (750,0) <sup>1,3</sup>	815 (180)

Примечания:

<sup>1</sup> Статистически значимые различия между группами ОЗ и ОЗП ( $p < 0,05$ ) по критерию Манна-Уитни.

<sup>2</sup> Статистически значимые различия между группами ОЗ и КГ1 ( $p < 0,05$ ) по t-критерию.

<sup>3</sup> Статистически значимые различия между группами ОЗП и КГ1 ( $p < 0,05$ ) по t-критерию.

**Морфометрические показатели головного мозга опиоидзависимых без передозировок (ОЗ), с передозировками (ОЗП) в анамнезе и в нормативной группе (КГ2) по данным МРТ ВБМ (табл. 4, рис. 1)**

При МРТ ВБМ ГМ обнаружено, что атрофические изменения мозговых структур (согласно показателю средней толщины коры по программе Freesurfer – Thick Avg) у пациентов ОЗП выражены больше, чем в группе

ОЗ, в левой гемисфере (Lh): в лобной области – в глазничной части нижнелатерального края нижней лобной извилины (Pars orbitalis,  $p = 0,050$ ); в височной доле, конвекситально – в верхней височной извилине в поперечной ее части (G temp sup-G T transv,  $p = 0,009$ ); в правой гемисфере (Rh): в лобной области – в глазничной части нижнелатерального края лобной доли (Pars orbitalis,  $p = 0,05$ ); нижней и внутренней поверхности височно-затылочной области – в веретенообразной (Fusiform,  $p = 0,007$ ), язычной (Lingual,  $p = 0,035$ ) и парагиппокампальной (Parahippocampal,  $p = 0,02$ ) извилинах. В группе ОЗП морфометрические показатели толщины коры были меньше нормативных (КГ2), в левой гемисфере (Lh): в лобной области – в верхней височной поперечной (G temp sup-G T transv,  $p = 0,008$ ); в правой гемисфере (Rh): в лобной области – в глазничной части нижнелатерального края лобной доли (Pars orbitalis,  $p = 0,043$ ), прецентральной извилине (Precentral,  $p = 0,003$ ); нижней и внутренней поверхности височно-затылочной области – в веретенообразной (Fusiform,  $p = 0,001$ ), язычной (Lingual,  $p = 0,03$ ) извилинах.

Объем серого вещества (Grayvol) в группе ОЗП был достоверно меньше, чем в группе ОЗ, в левой гемисфере (Lh): в затылочно-средне-височно-язычной извилине (G oc-temp med-Lingual,  $p = 0,036$ ), и меньше, чем в нормативной группе (КГ2), в левой доле ГМ (Lh): в прецентральной (Precentral,  $p = 0,016$ ), средне-передней и передней цингулярной (G cingul-Ant,  $p = 0,033$ ; G cingul-Mid-Ant,  $p = 0,025$ ); затылочно-средне-височно-язычной (G oc-temp med-Lingual,  $p = 0,028$ ), нижней височной (G temporal inf,  $p = 0,000$ ), язычной (Lingual,  $p = 0,019$ ), веретенообразной (Fusiform,  $p = 0,023$ ); в правой доле (Rh): в глазничной части нижнелатерального края лобной доли (Pars orbitalis,  $p = 0,007$ ); медиальной орбитофронтальной (Medial orbitofrontal,  $p = 0,038$ ), парагиппокампальной (Parahippocampal,  $p = 0,050$ ) извилинах, а также в инсулярной коре (Insula,  $p = 0,016$ ).

В группе ОЗП, по сравнению с контрольной группой (КГ2), регистрируется уменьшение морфометрических показателей структур в правой гемисфере ГМ (Rh): в области прилежащего ядра (Accumbens area,  $p = 0,026$ ), а в левой (Lh) – в вентральном диэнцефалоне (Ventral Diencephalon<sup>ММ3</sup>,  $p = 0,015$ ), также отмечаются изменения в центральном (CC centralis,  $p = 0,001$ ) и заднем отделах мозолистого тела (CC posterior<sup>ММ3</sup>,  $p = 0,021$ ), при этом атрофия в заднем отделе мозолистого тела (CC posterior<sup>ММ3</sup>,  $p = 0,023$ ) у пациентов с передозировкой выражена больше, чем в группе ОЗ.



Таблица 4

Значимые различия морфометрических показателей МРТ головного мозга (ГМ) между опиоидзависимыми без передозировок (ОЗ), с передозировками (ОЗП) и контрольной группой (КГ2)

Морфометрические показатели головного мозга по данным МРТ	ОЗ (n = 10) Mean. (SD)	ОЗП (n = 10) Mean. (SD)	КГ2 (n = 35) Mean. (SD)	p
Rh: Pars orbitalis <sup>tA</sup>	2,76 (0,17)	2,61 (0,19) <sup>1,2</sup>	2,79 (0,19)	p <sup>1</sup> = 0,050; p <sup>2</sup> = 0,043
Rh: Precentral <sup>tA</sup>	12178 (1646) <sup>3</sup>	12371 (1436) <sup>2</sup>	14050 (1458)	p <sup>2</sup> = 0,003; p <sup>3</sup> = 0,002
Rh: Fusiform <sup>tA</sup>	2,61 (0,10)	2,44 (0,14) <sup>1,2</sup>	2,63 (0,09)	p <sup>1</sup> = 0,007; p <sup>2</sup> = 0,001
Rh: Lingual <sup>tA</sup>	2,19 (0,27)	1,98 (0,11) <sup>1,2</sup>	2,12 (0,11)	p <sup>1</sup> = 0,035; p <sup>2</sup> = 0,003
Rh: Parahippocampal <sup>tA</sup>	2,50 (0,27)	2,18 (0,28) <sup>1</sup>	2,512 (0,29)	p <sup>1</sup> = 0,020
Rh: Parsorbitali <sup>sgv</sup>	2634 (448)	2459 (303) <sup>2</sup>	2928 (523)	p <sup>2</sup> = 0,007
Rh: Medial orbitofrontal <sup>gv</sup>	4921(642) <sup>3</sup>	4894 (825) <sup>2</sup>	5569 (815)	p <sup>2</sup> = 0,038; p <sup>3</sup> = 0,016
Rh: Insula <sup>gv</sup>	6544 (717)	6740 (1130) <sup>2</sup>	7575 (1225)	p <sup>2</sup> = 0,016
Rh: Parahippocampal <sup>gv</sup>	1648 (268) <sup>3</sup>	1694 (284) <sup>2</sup>	1884 (273)	p <sup>2</sup> = 0,050; p <sup>3</sup> = 0,018
Rh: Accumbens area <sup>mm3</sup>	592 (149)	527 (87) <sup>2</sup>	612 (89)	p <sup>2</sup> = 0,026
Lh: Pars orbitalis <sup>tA</sup>	2,84 (0,20)	2,65 (0,25) <sup>1,2</sup>	2,710 (0,21)	p <sup>1</sup> = 0,035; p <sup>2</sup> = 0,044
Lh: G temp sup-G T transv <sup>tA</sup>	2,48 (0,61)	2,02 (0,33) <sup>1,2</sup>	2,27 (0,22)	p <sup>1</sup> = 0,009; p <sup>2</sup> = 0,008
Lh: Precentra <sup>lgv</sup>	12562 (1038) <sup>3</sup>	12541 (2112) <sup>2</sup>	14430 (1818)	p <sup>2</sup> = 0,016; p <sup>3</sup> = 0,000
Lh: G cingul-Ant <sup>gv</sup>	4292 (795)	4214 (915) <sup>2</sup>	4810 (690)	p <sup>2</sup> = 0,033
Lh: G cingul-Mid-Ant <sup>gv</sup>	2520 (723)	2407 (847) <sup>2</sup>	2764 (554)	p <sup>2</sup> = 0,025
Lh: G oc-temp med-Lingual <sup>gv</sup>	4748,20 (669,57)	4046,60 (712,60) <sup>1,2</sup>	4747.00 (942.00)	p <sup>1</sup> = 0,036; p <sup>2</sup> = 0,028
Lh: G temporal inf <sup>gv</sup>	6788 (1308) <sup>3</sup>	6616 (1119) <sup>2</sup>	8431 (1591)	p <sup>2</sup> = 0,000; p <sup>3</sup> = 0,002
Lh: Lingual <sup>gv</sup>	6446 (784)	5895 (1045) <sup>2</sup>	6605 (1146)	p <sup>2</sup> = 0,019
Lh: Fusiform <sup>gv</sup>	9289 (1514)	8172 (1527) <sup>2</sup>	10207 (1776)	p <sup>2</sup> = 0,023
Lh: Ventral Diencephalon <sup>mm3</sup>	4155 (354)	4054 (369) <sup>2</sup>	4420 (463)	p <sup>2</sup> = 0,015

Морфометрические показатели головного мозга по данным МРТ	ОЗ (n = 10) Mean. (SD)	ОЗП (n = 10) Mean. (SD)	КГ2 (n = 35) Mean. (SD)	p
Corpus Callosum central <sup>MM3</sup>	418 (70) <sup>3</sup>	379 (71) <sup>2</sup>	496 (104)	p <sup>2</sup> = 0,001; p <sup>3</sup> = 0,030
Corpus Callosum posterior <sup>MM3</sup>	975,20 (149,84)	828,10 (103,18) <sup>1,2</sup>	950,84 (142,14)	p <sup>1</sup> = 0,023; p <sup>2</sup> = 0,021

Примечания:

<sup>1</sup> Статистически значимые различия между группами ОЗП и ОЗ (p<sup>1</sup>) по критерию Манна-Уитни.

<sup>2</sup> Статистически значимые различия между группами ОЗП и КГ2 (p<sup>2</sup>) по критерию Манна-Уитни.

<sup>3</sup> Статистически значимые различия между группами ОЗ и КГ2 (p<sup>3</sup>) по критерию Манна-Уитни.

<sup>tA</sup> Thick Avg – толщина коры ГМ; <sup>gV</sup> GrayVol – объем серого вещества ГМ; Lh – левая гемисфера ГМ; Rh – правая гемисфера ГМ; G – извилина.

**Корреляционные связи (коэффициент корреляции Пирсона,  $p < 0,05$ ) между показателями нейрокогнитивного функционирования (CANTAB / E-Prime) и данными МРТ воксель-базированной морфометрии мозговых структур у опиоидзависимых, перенесших передозировку опиоидами**

Снижение показателя А теста «Отложенный выбор по образцу» (DMS), характеризующего чувствительность объекта к ошибкам, вне зависимости от тенденции ошибок (обследуемый допускает больше ошибок в случае предыдущей ошибочной попытки), взаимосвязан с поражением Rh: Pars orbitalis<sup>gV</sup> ( $r = -0,62$ ), Fusiform<sup>tA</sup> ( $r = -0,85$ ). По данным DMS, увеличение среднего времени реакции при правильном ответе (Mean correct latency delab) ассоциировано с изменением в Rh: Caudal middle frontal<sup>tA</sup> ( $r = -0,60$ ); Mean correct latency (0 ms delay) – Rh: Insula<sup>gV</sup> ( $r = -0,71$ ), увеличение среднего времени реакции с задержкой 4 мс (Mean correct latency (4000 ms delay)) коррелирует с морфометрическими показателями МрмП в Lh: G and S cingul-Mid-Ant<sup>gV</sup> ( $r = -0,72$ ) и Rh: Medial orbitofrontal<sup>gV</sup> ( $r = -0,59$ ). Процент правильных ответов (Percent correct, DMS) взаимосвязан с МрфП в Lh: G temp sup-G T trans<sup>tA</sup> ( $r = 0,66$ ). Число правильных ответов при отложенных интервалах (Total correct (all delays)) коррелирует с МрфП СС Posterior<sup>MM3</sup> ( $r = 0,94$ ) – чем меньше атрофия, тем больше число правильных ответов, и наоборот, чем более выражена атрофия, тем меньше число правильных ответов. При тестировании способности к пространственному планированию «Кембриджские чулки» (SOC) снижение среднего числа ходов для задач в два хода (Mean moves, 2 moves), три (Mean moves, 3 moves) и пять ходов (Mean moves, 5 move) сопровождается изменениями в Lh: Pars Orbitalis<sup>tA</sup> ( $r = -0,65$ ), G and S cingul-

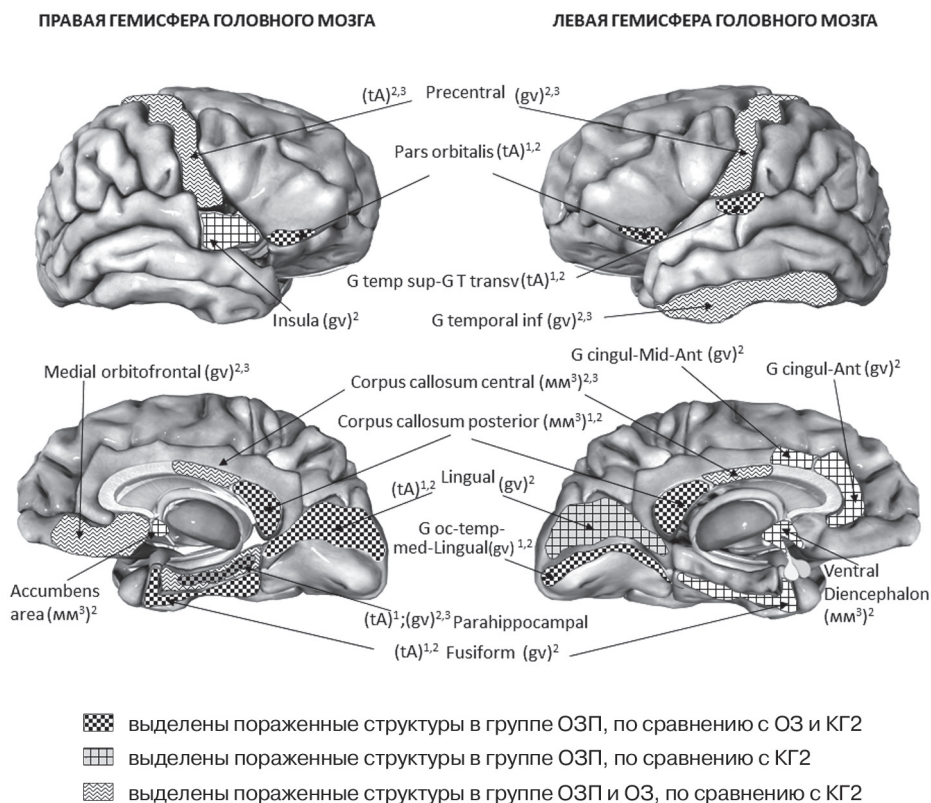


Рис. 1. Изменения коры и структур головного мозга (ГМ) опиоидзависимых, перенесших передозировку опиоидами (ОЗП), по сравнению с опиоидзависимыми без передозировки (ОЗ) и контрольной группой (КГ2), по данным воксель-базированной магнитно-резонансной томографии (табл. 4).

**Примечания:**

<sup>1</sup> Статистически значимые различия между группами ОЗП и ОЗ по критерию Манна-Уитни ( $p \leq 0,05$ ).

<sup>2</sup> Статистически значимые различия между группами ОЗП и КГ2 по критерию Манна-Уитни ( $p \leq 0,05$ ).

<sup>3</sup> Статистически значимые различия между группами ОЗ и КГ2 по критерию Манна-Уитни ( $p \leq 0,05$ ).

tA – Thick Avg (средняя толщина коры ГМ), gv – GrayVol (объем серого вещества ГМ), G – извилина.

Ant<sup>gV</sup> ( $r = -0,82$ ) и СС Posterior<sup>MM3</sup> ( $r = -0,64$ ) соответственно. Кроме того, большая атрофия в Lh: Pars orbitalis<sup>tA</sup> приводит к уменьшению количества задач, решенных за минимальное количество действий, – Problems solved in minimum moves ( $r = 0,58$ ). По данным StroopWord/ColorTest, увеличение показателя интерференции (interference) ассоциировано с изменениями Rh: Parahippocampal<sup>tA</sup> ( $r = -0,54$ ), Lh: G temp\_sup-G\_T\_transv<sup>tA</sup> ( $r = -0,85$ ) и Insula<sup>gV</sup> ( $r = -0,44$ ). Удлинение латентного периода при ответе на конгруэнтный стимул (congStim-RT) коррелирует с МрфП Rh: Lingual<sup>tA</sup> ( $r = -0,68$ ). Увеличение количества ошибок при выполнении задания «Обучение методом парных ассоциаций» с тремя рисунками (PAL 3 shapes: Total errors; Total trials), сопряжено с атрофией Lh: Pars Orbitalis<sup>tA</sup> ( $r = -0,69$ ). Снижение процента правильных ответов при оценке остановки и переключения внимания (Stop Signal Task, SST) связано с дефицитностью таких мозговых структур, как в Lh: Precentral<sup>gV</sup> ( $r = 0,63$ ), Rh: Precentral<sup>gV</sup> ( $r = 0,76$ ).

**Корреляционные связи (коэффициент корреляции Пирсона,  $p < 0,05$ ) между показателями импульсивности (BIS-11) и данными МРТ воксель-базированной морфометрии мозговых структур у опиоидзависимых, перенесших передозировку опиоидами**

Нетерпеливость, неусидчивость, податливость, по данным шкалы «настойчивость/усидчивость» (per), коррелировала с атрофией в Rh: Parsorbitalis<sup>gV</sup> ( $r = -0,91$ ), а «двигательная импульсивность» (MOT) – с поражением Rh: Medial orbitofrontal<sup>gV</sup> ( $r = 0,69$ ). Снижение показателя «способности к планированию и самоконтролю» (NP) сопряжено с изменениями в Rh: Caudal middle frontal<sup>tA</sup> ( $r = -0,64$ ), «отвлекаемость внимания» (ATT) связана с изменениями в Lh: G and S cingul-Ant<sup>gV</sup> ( $r = -0,70$ ), G and S cingul-Mid-Ant<sup>gV</sup> ( $r = -0,57$ ), Fusiform<sup>gV</sup> ( $r = -0,79$ ). Кроме того, двусторонняя дефицитность инсулярного кортекса ассоциировалась как с «отвлекаемостью внимания» (ATT) (Lh: Insula<sup>gV</sup>,  $r = -0,66$ , Rh: Insula<sup>gV</sup>,  $r = -0,70$ ), так и «общей импульсивностью» (TOT) (Lh: Insula<sup>gV</sup>,  $r = -0,75$ , Rh: Insula<sup>gV</sup>,  $r = -0,65$ ), а правосторонняя (Rh: Insula<sup>gV</sup>) – с худшим «самоконтролем» (sc) ( $r = -0,80$ ).

**Корреляционные связи (коэффициент корреляции Пирсона,  $p < 0,05$ ) между показателями опросников «Индекс тяжести зависимости» (ASI), выраженностью психопатологической симптоматики (SCL-90-R), качества жизни (SF-36) и данными МРТ воксель-базированной морфометрии мозговых структур у опиоидзависимых, перенесших передозировку опиоидами**

Показатель «выраженности депрессивной симптоматики» (DEP) SCL-90 коррелирует со степенью поражения головного мозга в Rh: Pars orbitalis<sup>gV</sup>

( $r = -0,61$ ), Insula<sup>gv</sup> ( $r = -0,53$ ), Lingual<sup>la</sup> ( $r = -0,80$ ), Lh: G oc-temp med-Lingual<sup>gv</sup> ( $r = -0,80$ ), а «тревоги» (ANX) ( $r = -0,52$ ) – связан с изменением инсулярного кортекса (Rh: Insula<sup>gv</sup>). Атрофия Rh: Lingual<sup>la</sup> ассоциирована с уменьшением показателей по шкале «межличностного взаимодействия» (INT) SCL-90 ( $r = -0,78$ ), а также «семейных и социальных связей» (Fam/Soc) ASI ( $r = -0,80$ ). Большая сохранность Lh: Pars orbitalis<sup>la</sup> сопряжена с показателем улучшения восприятия «социального функционирования» (SF) SF-36 ( $r = 0,69$ ), а Rh: Pars orbitalis<sup>gv</sup> – с показателями «психического здоровья» (MH) SF-36 ( $r = 0,59$ ). Чем больше объем Rh: Insula<sup>gv</sup>, тем выше значения «самооценки жизненной активности» (VT) SF-36 ( $r = 0,66$ ) и «психического здоровья» (MH) SF-36 ( $r = 0,55$ ).

**Корреляционные связи между количеством перенесенных передозировок и клиническими, психометрическими, нейрокогнитивными (CANTAB / E-Prime), а также морфометрическими показателями (по данным МРТ ВБМ) головного мозга у опиоидзависимых, перенесших передозировку опиоидами (табл. 5)**

В результате корреляционного анализа с использованием коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ) установлено ( $p < 0,05$ ), что с большим количеством передозировок в течение жизни коррелируют высокая частота сочетанного употребления различных ПАВ, включая алкоголь ( $r = 0,74$ ), большее количество детоксикаций ( $r = 0,63$ ) и реабилитационного лечения опиоидной зависимости ( $r = 0,90$ ). Выявлена взаимосвязь ( $p < 0,05$ ) между увеличением количества перенесенных передозировок в течение жизни и атрофией мозговых структур (показатель thick Avg по данным МРТ ВБМ), в правой гемисфере: каудальном отделе лобной извилины (Rh. Caudal middle frontal,  $r = -0,69$ ), прецентральной извилине (Rh. Precentral,  $r = -0,68$ ). Отмечается положительная корреляционная связь между количеством передозировок за последний год и высокой частотой употребления различных ПАВ, включая алкоголь ( $r = 0,56$ ), и показателем объема (GrayVol) инсулярной коры (Rh. Insula,  $r = 0,68$ ).

Согласно полученным данным, чем больше регистрировалось передозировок в течение всей жизни в группе ОЗП, тем выше показатель «общей импульсивности» (TOT) опросника BIS-11 ( $r = 0,63$ ) и хуже зрительная память, о чем свидетельствует меньший процент правильных ответов в отношении стимулов, предъявляемых без задержки, по данным CANTAB: DMS Percent correct (0 ms delay),  $r = -0,80$ ; DMS Total correct (0 ms delay),  $r = -0,80$ .

Таблица 5

Статистически значимые корреляционные связи между перенесенными передозировками и клиническими, психометрическими, нейрокогнитивными характеристиками, а также пораженными структурами ГМ у опиоидзависимых больных, перенесших передозировку опиоидами (ОЗП)

Клинические, психометрические, нейрокогнитивные показатели пациентов группы ОЗП (n = 10)	Количество передозировок в течение всей жизни	Количество передозировок за последний год
Сочетанное употребление различных ПАВ (включая алкоголь)	0,74*	0,56*
Количество детоксикаций при опиоидной зависимости	0,63*	0,07
Количество раз реабилитационного лечения опиоидной зависимости	0,90*	0,00
BIS-11 (TOT)	0,63*	0,31
DMS Percent correct (0 ms delay)	-0,80*	0,000
DMS Total correct (0 ms delay)	-0,80*	0,000
Rh. (thick Avg) Caudal middle frontal	-0,69*	-0,509
Rh. (thick Avg) Precentral	-0,68*	-0,403
Rh. (GrayVol) Insula	-0,31	0,68*

Примечание: \* –  $p < 0,05$ , коэффициент корреляции Пирсона.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эпидемиологические данные свидетельствуют о неуклонном росте числа смертельных и несмертельных передозировок опиоидами во всем мире, при этом, передозировки без смертельного исхода регистрируются значительно чаще и представляют собой обычное явление для наркопотребителей [27; 42; 58; 105]. Большинство выполненных ранее работ были направлены на изучение лишь отдельных аспектов негативных последствий для физического или психического здоровья у наркозависимых, перенесших тяжелую интоксикацию опиоидами (передозировку) [6; 53; 55].

Это первое комплексное исследование изменений кортикальных и субкортикальных структур головного мозга и нейрокогнитивного функционирования, а также социально-психологических и клинических характеристик у опиоидзависимых пациентов, которые многократно перенесли передозировку опиоидами (ОЗП).

Мы установили, что социальные показатели в группе ОЗП более неблагоприятны, чем у других обследованных (группе опиоидзависимых без передозировок в анамнезе – ОЗ, и группе нормативного контроля – КГ), и проявляются в более низком уровне жизни, специфическом аддиктивном



круге общения и ограничении социальных контактов. Пациенты, перенесшие несмертельную интоксикацию опиоидами, имеют большее количество проблем, связанных с потреблением ПАВ, о чем свидетельствуют высокие показатели шкалы «Употребление наркотиков» опросника «Индекс тяжести зависимости» (ASI). В среднем опиоидзависимые из группы ОЗП перенесли семь передозировок опиоидами (героином), сопровождающихся потерей сознания, угнетением дыхания и цианозом кожных покровов. Респонденты назвали основные причины передозировок: высокая чистота принятого наркотика, сочетание употребления опиоидов и алкоголя, а также одновременный прием опиоидов и различных ПАВ. Выявлена прямая связь между увеличением количества передозировок и сочетанным употреблением опиоидов и других ПАВ, включая алкоголь, а также снижением толерантности в связи с проводимым детоксикационным и реабилитационным лечением. Полученные результаты соответствуют данным других исследований, в которых подтверждается влияние вышеуказанных факторов на риск возникновения передозировки [11; 14; 90; 101].

Известно, что потребление опиоидов сопровождается различными психопатологическими нарушениями, вызывает расстройства эмоциональной сферы: депрессию, тревогу, дисфорию, эмоциональную лабильность [5; 38], что приводит к повышению показателей опросника психопатологической симптоматики Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R) [7; 68; 67; 89]. В настоящем исследовании у наркопотребителей также отмечен широкий спектр психопатологических жалоб, таких как соматизация (SOM), обсессивно-компульсивные расстройства (O-C), межличностная сензитивность (INT), депрессия (DEP), тревожность (ANX), фобическая тревожность (PHOB), паранойяльная симптоматика (PAR), психотизм (PSY). О меньшем психическом благополучии и выраженности регистрируемых нарушений у опиоидзависимых свидетельствуют высокие значения «общего индекса тяжести психопатологической симптоматики» (GSI), а также худшие оценки по шкале «психическое здоровье» (MH) (SF-36).

Ранее мы продемонстрировали связь между психопатологическим симптоматическим статусом и опытом несмертельных передозировок [6]. В недавнем анализе моделей медицинского обслуживания в программе Medicaid (США) показано, что у 13 089 взрослых, которые умерли от передозировки опиоидами, депрессия и тревога являлись наиболее часто встречаемыми психическими расстройствами [85]. Кроме того, установлено, что депрессия и тревога могут приводить к более частому употреблению бензодиазепинов и психостимуляторов и их сочетанию с опиоидами, что, в свою очередь, увеличивает риск передозировок [21; 28].

В данном исследовании опиоидзависимые, перенесшие передозировку опиоидами, больше других обследованных предъявляют психопатологические жалобы, соответствующие шкалам «депрессия» (DEP), «психотизм» (PSY), «тревожность» (ANX) опросника SCL-90. На тяжесть психопатологического состояния в группе ОЗП указывает высокий показатель GSI. У опиоидзависимых одними из доминирующих являются симптомы, соответствующие шкалам SCL-90: «соматизация» (SOM), «обсессивно-компульсивные расстройства» (О-С). Шкала SOM указывает на проблемы, связанные с физическим здоровьем пациентов. Пациенты, перенесшие передозировку, в 2 раза чаще выражали озабоченность состоянием своего здоровья, а показатели шкалы «общее состояние здоровья» (GH) опросника качества жизни SF-36 были значимо ниже, чем в других группах. Также увеличение жалоб по шкале SOM может являться непрямым маркером как имеющихся инфекционных расстройств (30% обследуемых инфицированы ВИЧ или страдают вирусным гепатитом), так и переживаемых болевых ощущений – показатели шкал «интенсивность боли» (P) в группе ОЗП значимо ниже нормативных значений.

Известно, что аддиктивные расстройства обладают признаками как компульсивных, так и сверхценных расстройств, что сопровождается повышением показателей по шкале «обсессивно-компульсивные расстройства» (О-С) [7; 13]. Такие феномены, как настойчивые, навязчивые мысли о наркотике, непреодолимое и импульсивное влечение к ПАВ, а также снижение контроля над поведением и употреблением ПАВ являются характерными при зависимости от опиоидов.

Растущее число работ подтверждает взаимосвязь между импульсивностью и зависимостью от ПАВ [60; 77]. Импульсивность представляет собой сложный феномен, в основе которого лежит склонность человека к быстрым, незапланированным реакциям на внутренние или внешние раздражители без учета негативных последствий как для него самого, так и для других [78]. Зависимость от ПАВ, сочетающаяся с импульсивностью, сопровождается выраженным влечением к ПАВ (крейвингом), худшими результатами лечения, высоким уровнем рецидивов, а также рискованными формами потребления ПАВ [50; 107]. Исследований, в которых подтверждена взаимосвязь между нефатальной передозировкой и импульсивностью, крайне мало [66]. Мы оценивали импульсивность с помощью опросника BIS-11 в двух разных группах потребителей опиоидов (ОЗ и ОЗП) и по сравнению со здоровым контролем. Результаты тестирования указывают на то, что только в группе перенесших передозировку регистрируется патологический уровень «импульсивности» (ТОТ). Пациенты, часто превышающие дозы опиоидов, больше других подвержены по-

спешному реагированию на разные стимулы. Нетерпеливость, готовность действовать без раздумий – MOT, сложности с планированием и низкий самоконтроль – NP, в группе ОЗП выше нормативных значений. Кроме того, худшие показатели по шкале «когнитивная сложность» (cc) свидетельствуют о проблемах с удержанием внимания и способности к стабильному интеллектуальному напряжению.

Ранее исследованиям влияния хронического употребления опиоидов на нейрокогнитивное функционирование, по сравнению с другими наркотиками, уделялось относительно мало внимания, а полученные данные и выводы иногда расходились [93; 94], при этом изучение нарушений высших психических функций (ВПФ) проводилось с использованием классических, неаппаратных нейропсихологических методов. Современные достижения в психометрической оценке нейропсихологических функций и, в частности, применение более чувствительных компьютерных тестовых батарей, таких как Кембриджская нейропсихологическая автоматизированная батарея (CANTAB), расширили исследовательские возможности. В дальнейшем в многочисленных работах было установлено, что хроническое воздействие опиоидов сопровождается нарушением динамического праксиса, зрительной и слухоречевой памяти, пространственного гнозиса, снижением способностей к обучению и планированию, а также контроля над импульсами и др. [3; 4; 17; 40; 88]. Между тем изучение влияния многократных передозировок на нейрокогнитивные функции опиоидзависимых ранее не проводилось.

В данном исследовании при использовании широкой батареи нейрокогнитивных тестов (CANTAB, E-Prime) установлено, что в группе опиоидзависимых, перенесших многократные передозировки, регистрируется изменение ряда показателей, свидетельствующих о наличии нейрокогнитивной дефицитарности и нарушении контроля над исполнительными функциями. По данным теста «Отложенный выбор по образцу» (DMS), в группе ОЗП по сравнению с ОЗ выявляется снижение кратковременной зрительной памяти. С помощью теста «Кембриджские чулки» (SOC) определяются уменьшение способности к пространственному планированию и решения предъявляемых задач. «Тест интерференции цвета и слова Струупа» продемонстрировал, что ОЗП дольше других испытуемых реагируют на инконгруэнтный стимул, что указывает на ограничение объема распределяемого внимания и уровень познавательного контроля. Применение теста с остановкой и переключением внимания (Stop Signal Task, SST) показало, что пациенты с передозировками в анамнезе по сравнению с опиоидзависимыми и контрольной группой допускают значительно больше ошибок, у них меньше процент правильных ответов базовой части,

что указывает на снижение концентрации внимания и способности ингибировать импульсивные реакции.

Регистрируемые высокая импульсивность и ряд нейрокогнитивных расстройств, с одной стороны, связаны с прямым и длительным воздействием опиоидов на ЦНС, но, с другой – в большей степени, вызваны гипоксическим повреждением нервной ткани в результате часто переносимых передозировок. Во многих исследованиях установлено, что употребление опиоидов приводит к нарушениям функционирования нейромедиаторных систем, оказывает дизрегулирующее влияние на нейропластичность, энергообеспечение клетки, ионные каналы, меняет стабильность биологических мембран [83; 114]. Хроническая интоксикация опиоидами инициирует в ЦНС ряд патологических процессов, таких как изменение ультраструктуры тел нервных клеток, синапсов, дендритов, при этом деструктивные изменения нейронов и межнейрональных связей нарастают по мере увеличения срока наркотизации [83]. Однако максимальное повреждающее воздействие на ЦНС у наркопотребителей оказывает передозировка опиоидами. Острая интоксикация опиоидами вызывает депрессию дыхательной функции за счет угнетения хеморецепторов дыхательного центра в структурах ствола мозга, через воздействие на  $\mu$ - (в основном  $\mu_2$ ) и  $\delta_2$ -опиоидные рецепторы [21; 112]. Снижение поступления кислорода в мозг приводит к дефициту макроэргических соединений, накоплению лактата, внутриклеточному ацидозу, развитию глутаматной эксайтотоксичности, активации перекисного окисления, апоптозу и некрозу нервных клеток, а также к поражению белого вещества с зонами гликолиза и утратой аксонов; кроме того, возникают такие последствия гипоксии, как реакции воспаления, эндотелиальная дисфункция, микроангиопатия, нарушение регуляции церебрального кровотока, повреждение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), в тяжелых случаях развивается отек головного мозга (первоначально цитотоксический и, впоследствии, интерстициальный) [29; 32; 52; 74; 82; 108]. Повторяющиеся эпизоды церебральной гипоксии приводят к формированию ишемических и вторичных дегенеративных изменений, таких как энцефалопатия, лейкоэнцефалопатия, а также локальных или распространенных лейкодистрофий и атрофий мозговых структур [75; 80].

Использование компьютерной томографии ГМ и других методов нейровизуализации позволяет выявить различную степень и локализацию повреждений нервной ткани при зависимостях от ПАВ. В ряде работ у опиоидзависимых была обнаружена атрофия коры лобных и теменных долей, поясных извилин, передней части внутренней капсулы [1; 9; 51; 84]. Имеются сведения, что при хроническом злоупотреблении опиатами часто

поражается *lobus pallidus*, изменения в котором регистрируются примерно в 5–10% случаев [15], выявлены поражение миндалины и других базальных ганглиев [34]. Также исследование локальных изменений перфузии с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии показало, что у героинзависимых, по сравнению со здоровыми людьми, отмечаются более низкая перфузия мозгового вещества в лобной и теменной коре больших полушарий и более высокая в таламусе [61]. Вместе с тем мы не нашли научных работ, посвященных изучению влияния частых несмертельных передозировок опиатами на результаты МРТ у пострадавших. Все МРТ-данные, представленные в мировой научной литературе, описывают ряд клинических случаев лейкоэнцефалопатии или отека ГМ, явившихся осложнением гипоксии при острой опиоидной передозировке [57; 75; 80].

В настоящем исследовании мы изучили изменения ГМ с помощью воксель-базированной морфометрии (ВБМ) на магнитно-резонансном томографе (МРТ) Atlas Exelart Vantage XGV (Toshiba) у опиоидзависимых, перенесших многократные передозировки (ОЗП), пациентов без передозировок в анамнезе (ОЗ) и в контрольной группе (КГ2). Воксель-базированная морфометрия позволяет с высоким уровнем достоверности установить локализацию атрофии ГМ, основной причиной развития которой являются гибель и дегенерация нейронов [1; 70; 76].

Нами установлено, что в группе ОЗП, по сравнению с группой ОЗ и контрольной группой, регистрируется достоверно большее снижение толщины коры и объема структур ГМ в правом полушарии в язычной, веретенообразной, парагиппокампальной извилинах, в левом полушарии – в верхней височной поперечной и затылочно-средне-височно-язычной извилинах, в обоих полушариях – в глазничной части нижнелатерального края лобной доли, а также в заднем отделе мозолистого тела. Кроме того, в группе ОЗП обнаружены изменения в средне-передней и передней частях поясной, в веретенообразной и язычной извилинах, вентральном диэнцефалоне (в левой гемисфере ГМ), инсулярной коре, а также в области прилежащего ядра (в правой гемисфере ГМ), которые более выражены по сравнению с нормативной группой, но не отличаются от группы ОЗ. В обеих группах опиоидзависимых морфометрические показатели снижены в прецентральных извилинах в обеих гемисферах, медиальной орбитофронтальной области (в правой гемисфере ГМ) и центральной части мозолистого тела.

Нейропсихологическое тестирование, проводимое на компьютеризированном комплексе CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) и E-Prime, дает возможность оценить активность зон мозга, участвующих в обеспечении различных нейрокогнитивных функ-

ций. Показано, что тест «Отложенный выбор по образцу» (DMS) активирует медиально-височный, орбитофронтальный и префронтальный кортекс [31; 97], тест «Обучение методом парных ассоциаций» (PAL) чувствителен к повреждениям височной доли, особенно энторинальной и гиппокампальной коры [19; 41], тест «Кембриджские чулки» (SOC) регистрирует изменения в работе лобных долей [22; 103]. Изучение «интерференции цвета и слова Струупа» (Stroop Word/Color Test), позволяет оценить целостность передней извилины [26], а при выполнении тестирования с остановкой и переключением внимания (Stop Signal Task, SST), увеличивается активность орбитофронтальной коры, передней поясной извилины правого полушария, дополнительной двигательной зоны и нижней префронтальной и теменной коры головного мозга [62; 63; 64; 65; 96].

В нашем исследовании с помощью корреляционного анализа (коэффициент корреляции Пирсона) также обнаружены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) взаимосвязи между показателями нейрокогнитивного функционирования (по данным CANTAB / E-Prime) и пораженными структурами ГМ (по данным ВБМ МРТ) у пациентов, перенесших несмертельные передозировки. Продемонстрировано, что снижение оперативной памяти и способности к распознаванию образов с учетом отсроченных зрительных стимулов по данным теста DMS прямо коррелирует с атрофическими изменениями в лобных отделах (справа: в медиальной орбитофронтальной извилине, каудальной части лобной извилины; слева: в средней части поясной извилины). Способность к пространственному планированию и решению задач по данным теста «Кембриджские чулки» (SOC) ухудшалась при большем поражении орбитофронтальной коры и передней части поясной извилины левой лобной доли. Снижение функции ингибирования (показателей концентрации и переключения внимания – Stop Signal Task, SST) сопряжено с билатеральным поражением прецентральных извилин (в обеих группах опиоидзависимых).

Таким образом, обнаруженные с помощью МРТ морфометрические изменения ГМ и нейрокогнитивные отклонения по данным CANTAB-тестирования (SOC, SST, часть показателей DMS) указывают на поражение одних и тех же нейрональных зон у перенесших передозировку опиоидами, а корреляционный анализ подтверждает установленный в других исследованиях характер взаимосвязей между топикой повреждения головного мозга и нарушением нейропсихологического функционирования.

Вместе с тем выявлены и новые корреляции, специфику которых, возможно, определяет наличие в анамнезе опиоидзависимых частых опиоидных передозировок. Изменения среднего времени реакции при правильном ответе и процента правильных ответов (DMS) ассоциировались



с поражением инсулярной коры (в правой гемисфере ГМ), верхне-височно-поперечной извилины (в левой гемисфере ГМ). Увеличение количества ошибок при выполнении заданий «Обучение методом парных ассоциаций» (PAL), направленных на оценку зрительной памяти и способности к зрительно-пространственному обучению, сопряжено с атрофией глазничной части нижнелатерального края лобной доли в левой гемисфере, а уменьшение показателей когнитивной гибкости (Stroop Word/ColorTest) коррелировало с изменениями в парагиппокампальной и язычной извилинах справа и верхне-височно-поперечной извилине и инсулярной коре слева. Можно предположить, что в генезе регистрируемых нарушений в группе ОЗП играют роль как поражение зон и структур мозга, обеспечивающих те или иные когнитивные функции, так и нарушение функционально-динамического внутрислоушарного и межполушарного взаимодействия различных нейронных систем. Атрофические изменения латеральных и медиально-височных отделов ГМ, которые принимают участие в формировании различных видов памяти (PAL), контекстуально-ассоциативной обработке информации и других высших психических функциях [19; 30; 41; 117], могут способствовать подавлению психических процессов другой модальности и снижению результативности нейропсихологических тестов, выполнение которых требует внимания, а также сложной параллельной переработки релевантной и нерелевантной информации (STROOP) [26; 31]. Обращает на себя внимание установленная нами связь между уменьшением объема валика мозолистого тела у перенесших передозировку и ухудшением показателей кратковременной памяти (DMS), а также снижением способности к пространственному планированию (SOC). Мозолистое тело, которое состоит из нервных волокон, соединяющих левое и правое полушария, играет фундаментальную роль в интегративной деятельности головного мозга, синхронизации нейронных сетей и когнитивном функционировании [109; 111]. Имеются данные, указывающие на то, что гипоксически-ишемическое повреждение ГМ сопровождается перивентрикулярным отеком белого вещества, повышением проницаемости ГЭБ, проникновением в периваскулярное пространство веществ, оказывающих демиелинизирующее воздействие (протеаз, иммуноглобулинов, компонентов активированной системы комплемента и цитокинов), что приводит к деструкции волокон белого вещества вокруг боковых желудочков, а также к уменьшению объема мозолистого тела [108; 113]. Поражение комиссуральных волокон центральной и задней частей мозолистого тела, связывающих постцентральные, отчасти прецентральные, теменно-затылочные отделы мозга, включая задние поясные извилины и частично инсулярный кортекс [109; 111], может нарушать перенос со-

матосенсорных, визуально-моторных, интероцептивных сигналов между полушариями и по всему мозгу, приводит к дефициту межполушарной интеграции, сопровождается эмоционально-мотивационными, когнитивно-мнестическими расстройствами, снижает контроль над исполнительными функциями [109; 111].

К сегодняшнему дню с использованием различных методов, в том числе и нейровизуализационных, накоплено достаточно свидетельств о связи передне-базальных регионов лобных долей, мозолистого и миндалевидного тела с импульсивностью [16; 33; 36; 71; 79]. Подчеркивается ведущая роль в контроле над импульсами префронтального кортекса – дорсолатеральных, медиальных (передняя цингулярная часть), орбитофронтальных его отделов [35]. В данной работе также установлена взаимосвязь между поражением ряда зон лобных долей с различными характеристиками импульсивности (BIS-11). В группе ОЗП отвлекаемость, нетерпеливость неусидчивость (per) коррелировала с атрофией глазничной части нижнелатерального края лобной доли в правой гемисфере ГМ. Готовность действовать без раздумий (MOT) сопряжена с поражением медиальной части правой орбитофронтальной извилины. Снижение самоконтроля и способности к планированию на долговременную перспективу (NP) ассоциировалось с изменениями в каудальном отделе правой средней лобной извилины, а отвлекаемость внимания (ATT) – с изменениями в левой гемисфере, в средней и передней частях поясной извилинах, а также в веретенообразной извилине. Нами выявлено, что билатеральное поражение инсулярного кортекса прямо коррелирует с показателями общей импульсивности (TOT) и отвлекаемости внимания (ATT), при этом правосторонняя дефицитность островковой коры ассоциируется с худшим самоконтролем (sc). Инсулярная кора, являясь центром интероцептивного самосознания, вовлечена в ряд процессов, связанных с выявлением значимых стимулов, контролем над импульсами, координацией и регуляцией когнитивных, эмоциональных, мотивационных процессов [39; 81]. Существуют доказательства важного значения инсулярной коры в возникновении психоневрологических расстройств, когнитивных и эмоциональных дисфункций, нарушении социальных связей [18; 39; 102; 116]. В ряде исследований выявлена связь между поражением инсулярного кортекса, язычной извилины, орбитальных отделов лобных долей головного мозга и депрессивными, а также тревожно-депрессивными расстройствами [18; 102; 116]. Мы установили, что у больных, перенесших передозировки, показатель «выраженности депрессивной симптоматики» (DEP) (SCL-90) прямо коррелирует со степенью атрофии в орбитальной части нижнелатерального края лобной доли, островковой коре, затылочно-средне-височ-

но-язычной и язычной извилинах в правой гемисфере ГМ, а показатель «тревоги» (ANX) ассоциирован с изменением инсулярного кортекса справа. Чем меньшие изменения в правой островковой коре, тем выше показатель «жизненной активности» (VT) и «психического здоровья» (MH), и, как уже отмечалось ранее, повреждение инсулы коррелирует с повышением показателей, свидетельствующих о нейрокогнитивной дисфункции (DMS, STROOP). Кроме того, обнаружено, что атрофия в язычной области (в правой гемисфере ГМ) на фоне снижения нейрокогнитивной гибкости STROOP ассоциирована с уменьшением показателей по шкале межличностного взаимодействия INT (SCL-90), а также семейных и социальных связей Fam/Soc (ASI).

В регуляции социального функционирования ведущая роль отводится орбитофронтальной коре, которая отвечает за мониторинг поведения, регуляцию эмоций, ожидание поощрения [25]. Орбитофронтальные области ГМ являются критически важными для интерпретации соматических ощущений, необходимых для принятия решений [23; 24; 25]. Нами, в дополнение к уже выявленной в данной работе взаимосвязи поражения орбитофронтальной коры с импульсивностью (per; BIS-11), депрессивными (DEP; SCL-90) и нейрокогнитивными нарушениями (PAL; SOC DMS), установлено, что большая сохранность орбитальной части нижнелатерального края лобной доли в обеих гемисферах коррелирует с лучшими показателями субъективного восприятия социального функционирования (SF) и психического здоровья (MH; SF-36).

Орбитофронтальная кора анатомически связана с прилежащим ядром (nucleus accumbens) и инсулярной корой. Префронтальные отделы мозга и островковая кора играют ключевую роль в механизмах, формирующих зависимость от наркотических веществ [35; 81; 98]. В нашем исследовании продемонстрировано, что с увеличением количества передозировок опиоидами отмечается большая степень атрофии в правой гемисфере в каудальном отделе лобной и в прецентральной извилине, растет импульсивность (TOT; BIS-11), ухудшается краткосрочная зрительная память, вместе с тем показатель атрофии в островковой коре менее выражен. Есть мнение, что употребление ПАВ, в том числе и опиоидов, приводит к аномальному повышению чувствительности инсулярных нейрональных структур к interoцептивным сигналам, связанных как с гедонистическим опытом употребления наркотиков, так и с состоянием отмены ПАВ [81]. Сенситивизированная опиоидами и менее поврежденная система обработки соматосенсорных сигналов островковой доли, которая функционально взаимосвязана со структурами, составляющими нейробиологическую базу аддикции (вентральная тегментальная область, прилежащее

ядро, миндалина, префронтальная кора и др. [24; 25; 81; 98], может в большей степени активизировать систему награды и мотивационные процессы аддиктивной направленности, что на фоне поражения мозолистого тела, структур системы награды (область вентрального диэнцефалона и прилежащего ядра), префронтальных, медиально-базальных височно-затылочных отделов ГМ, а также высокой импульсивности, депрессивно-тревожных проявлений, снижения нейрокогнитивного функционирования и контроля над поведением, увеличивает вероятность возникновения передозировок при опиоидной зависимости.

### **Ограничения**

Основным ограничением нашей работы является небольшой размер выборки. Опиоидная зависимость сопровождается широким спектром коморбидных расстройств, которые существенно лимитируют возможности рекрутмента пациентов в исследование: мы предложили участвовать в исследовании 38 больным с опиоидной зависимостью. 32 пациента (84,2%) подписали информированное согласие, из них 12 (37,5%) – не соответствовали критериям включения в исследование: у четверых в анамнезе обнаружены тяжелые ЧМТ – три пациента с передозировкой в анамнезе (ОЗП), один – без передозировки (ОЗ); пятеро указали на то, что перенесли ЧМТ легкой степени (два человека – ОЗП, три – ОЗ); три пациента получали антиретровирусную терапию (один – ОЗП, два – ОЗ); у одного (ОЗП) зарегистрирован цирроз печени. Полученные результаты отчасти основывались на данных, предоставленных самими респондентами, поэтому нельзя исключить некоторых искажений, связанных с неточностью информации, изложенной обследованными. Выводы, касающиеся связи поражения нейрональных структур с когнитивной недостаточностью, импульсивностью и другими показателями, базируются на статистически значимых показателях корреляционного анализа, однако без применения методов динамической визуализации, верифицирующих активацию мозговых зон при нейропсихологическом тестировании или в экспериментальных поведенческих моделях, утверждать о существовании строгих структурно-функциональных соотношений не представляется возможным. Рамки статьи не позволяют раскрыть все аспекты проблемы, поэтому при обсуждении мы затронули только часть из них. Таким образом, учитывая предварительный характер и ограничения данного исследования, полученные результаты следует воспринимать с осторожностью.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведено комплексное изучение клинических, психосоциальных характеристик, особенностей нейрокогнитивного функционирования, а также магнитно-резонансно-морфометрических показателей ГМ у опиоидзависимых, многократно перенесших несмертельную передозировку опиоидами (ОЗП). По сравнению с опиоидзависимыми без передозировок в анамнезе (ОЗ) и здоровым контролем (КГ), в группе ОЗП отмечается больше проблем, связанных с потреблением опиоидов и других ПАВ (по данным ASI), у них более неблагоприятны социальные показатели и оценка состояния собственного здоровья (SF-36), которые ограничивают повседневное функционирование и снижают качество их жизни (КЖ). В группе ОЗП на фоне широкого спектра психопатологических жалоб максимально выражены замкнутость, отгороженность, а также симптоматика тревожно-депрессивного спектра (SCL-90-R). У перенесших несмертельные передозировки регистрируется патологический уровень импульсивности, сложнее других блокировать импульсивные порывы и действия (BIS-11). Тестирование на нейропсихологическом комплексе CANTAB / E-Prime выявило у ОЗП снижение ряда показателей кратковременной зрительной памяти, способности к пространственному планированию, когнитивной гибкости, концентрации внимания, а также контроля над импульсами. Исследование изменений ГМ с помощью МРТ воксель-базированной морфометрии показало, что у пациентов, многократно перенесших превышение доз опиоидов, по сравнению с другими группами обследованных, атрофические изменения в наибольшей степени выражены в обоих полушариях в орбитальной части лобных долей, в правой гемисфере – в язычной, веретенообразной, парагиппокампальной извилинах, в левой гемисфере – в верхней височной поперечной и затылочно-средне-височно-язычной извилинах, а также в заднем отделе мозолистого тела. Кроме того, в отличие от контрольной группы, у ОЗП поражение ГМ регистрируется в средне-передней и передней цингулярных, веретенообразной, язычной извилинах, в вентральном диэнцефалоне (в левой гемисфере), инсулярной коре, а также в области прилежащего ядра (в правой гемисфере), у опиоидзависимых обеих групп – в прецентральных, в левой нижней височной, правой медиально-орбитальной извилинах и в центральной части мозолистого тела. Установлены многочисленные достоверные корреляционные взаимосвязи между морфометрическими изменениями ГМ у ОЗП и показателями нейрокогнитивной дефицитарности, импульсивности, психопатологической симптоматики, а также КЖ. Поражение глазничной части нижнелатерального края в левой лобной доле ГМ ассоциируется со

снижением зрительной памяти, способности к зрительно-пространственному обучению, планированию и решению задач, а в правой доле – коррелирует с неусидчивостью, отвлекаемостью, большей вероятностью совершения ошибочных действий, депрессивными проявлениями, при этом большая сохранность орбитальной части фронтальной коры в обеих гемисферах связана с лучшими показателями социального функционирования и психического здоровья. Способность к стратегическому решению проблем ухудшается при поражении левой передней цингулярной извилины и задней части мозолистого тела. Изменение медиально-базальных отделов височно-затылочных отделов ГМ и структур, относящихся к лимбической системе, сопряжено с уменьшением когнитивной гибкости, эмоциональными нарушениями депрессивного спектра, проблемами межличностного взаимодействия, нарушением семейного и социального функционирования. Снижение рабочей памяти и способности к распознаванию образов с учетом отсроченных зрительных стимулов ассоциируется с поражением лобных, височных отделов ГМ, а также задней части мозолистого тела. Чем больше выражено поражение в правой гемисфере в средне-передних отделах цингулярной извилины и височно-затылочных областях ГМ, тем хуже концентрация внимания.

Увеличение числа передозировок взаимосвязано с сочетанным потреблением опиоидов и алкоголя или других ПАВ, снижением толерантности, высокой импульсивностью, ухудшением памяти, а также с морфометрическими изменениями прецентрального, каудально-фронтального и инсулярного кортекса в правом полушарии ГМ. Атрофия прецентральных извилин уменьшает функцию ингибиторного контроля, а изменения в каудальных отделах правой средней лобной извилины связаны с большей моторной импульсивностью и готовностью действовать без раздумий. Билатеральные поражения островковой коры положительно коррелируют с общей импульсивностью и отвлекаемостью внимания, при этом правосторонняя дефицитность инсулярного кортекса ассоциирована с аффективной симптоматикой тревожно-депрессивного характера, а также с худшими показателями памяти и самоконтроля. Чем меньше поражение островковой коры, тем лучше значения самооценки жизненной активности и психического здоровья, но выше риск передозировок.

Предполагается, что нефатальные передозировки опиоидами, сопровождающиеся церебральной гипоксией (ишемией) и токсико-метаболическими повреждениями ЦНС, приводят к развитию атрофически-дегенеративных изменений в ГМ, нарушению функционирования мозговых структур, снижению внутрислоушарного и межполушарного взаимодействия различных нейрональных систем. Поражение лобных, нижних и



внутренних височно-затылочных отделов ГМ, мозолистого тела, островковой коры, формирований лимбической системы, а также структур, составляющих нейробиологическую базу аддикции, в совокупности с нейрокогнитивной дефицитарностью, недостаточностью ингибиторных функций, высокой импульсивностью, психопатологическими и аддиктивными нарушениями, низкой удовлетворенностью КЖ, формируют у опиоидзависимых сложный симптомокомплекс расстройств, ассоциированный с высоким риском развития опиоидной передозировки. Полученные результаты расширяют понимание этиологии, патогенеза и феноменологии социальных, клинических, психопатологических, поведенческих, нейрокогнитивных и нейроморфологических нарушений, вызванных многократными передозировками опиоидов, что следует учитывать при разработке профилактических программ и проведении лечебно-реабилитационных мероприятий.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Ананьева Н.И., Трофимова Т.Н., Семенов С.Е.* Лучевая диагностика и терапия заболеваний головы и шеи: национальное руководство. — М., 2013. — 888 с.
2. *Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э.* Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. — СПб.: Невский Диалект, 2000. — 297 с.
3. *Бушара Н.М., Крупицкий Е.М., Егорова В.Ю., Цой-Подосенин М.В., Вербицкая Е.В., Звартау Э.Э., Фланнери Б., Лангевин Д., Бобашев Г., Фишбейн Д.* Особенности нейрокогнитивного функционирования у пациентов с различными видами зависимости от психоактивных веществ. // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2009. — №1. — С. 71–77.
4. *Илюк Р.Д., Громыко Д.И., Тархан А.У., Пименова Л.В.* Нейрокогнитивные расстройства у больных неосложненной опиатной зависимостью и их нейропсихологическая диагностика. // Экология человека. — Ментальная экология. — 2010. — №6. — С. 52–60.
5. *Илюк Р.Д., Джалилова З.О., Громыко Д.И., Ильюшкина Е.В., Святенко В.С., Ерофеева Н.А., Берно-Беллекур И.В., Торбан М.Н., Киселев А.С., Незнанов Н.Г., Крупицкий Е.М.* Сравнительное исследование социально-психологических, поведенческих и клинических характеристик опиоидзависимых с ВИЧ-позитивным и ВИЧ-негативным статусом. Сообщение 1: Сравнительный анализ клинических, социально-психопатологических показателей, а также поведения, связанного с риском инфицирования ВИЧ. // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2015. — №3. — С. 44–56.

6. *Илюк Р.Д., Крупицкий Е.М., Торбан М.Н., Козлов А.П., Блинникова К. Н., Гроу Л., Грин Т., Хаймер Р.* Изучение особенностей передозировок у потребителей инъекционных опиатных наркотиков в Санкт-Петербурге. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110. – №5. – С. 33–44.
7. *Илюк Р.Д., Торбан М.Н., Берно-Беллекур И.В., Сурмиевич П.Е., Незнанов Н.Г., Крупицкий Е.М.* Динамическая многофакторная оценка клинических и психосоциальных характеристик у больных с опиоидной зависимостью, проходящих реабилитационное лечение. // Наркология. – 2012. – Т. 11. – №9. – С. 69–77.
8. *Киржанова В.В., Григорова Н.И., Киржанов В.Н., Сидорюк О.В.* Основные показатели деятельности наркологической службы в Российской Федерации в 2015–2016 гг.: статистический сборник. – М.: ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2017. – 183 с.
9. *Луцик А.А., Сафонов Е.А., Нечаева Е.И., Любичева Н.И.* К вопросу о морфо-функциональном состоянии головного мозга у больных с опиоидной зависимостью. // Функциональная неврология и нейрохирургия: материалы региональной конференции / под ред. А.Ю. Савченко. – Омск, 2001. – С. 99–105.
10. *Москвичев В.Г.* Ургентные состояния при опиоидной наркомании. // Лечащий врач. – 2006. – №5. – С. 105–134.
11. Профилактика смертности от острых состояний, связанных с употреблением наркотиков, среди лиц, только что освободившихся из мест заключения. – Всемирная организация здравоохранения. – Копенгаген, Региональное бюро ВОЗ для Европы, 2010 [Электронный ресурс]. – [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0005/145580/E93993R.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/145580/E93993R.pdf?ua=1). – (дата обращения 06.11.2018).
12. Руководство по фармакологическому лечению опиоидной зависимости с психосоциальным сопровождением. – Всемирная организация здравоохранения. – Женева, 2009 [Электронный ресурс]. – <https://phc.org.ua/uploads/documents/0d88e4/57e505f0ba78bb77385a6fe8b61dd2b4.pdf>. – (дата обращения 06.11.2018).
13. *Сиволан Ю.П., Савченков В.А.* О принципиальных возможностях нейрорелептической терапии в наркологии. // На пути к профессиональной наркологии (аналитические очерки и статьи). – М.: Медиа Пресс, 2008. – С. 338–348.
14. Состояние проблемы наркотиков в Европе. – Европейский центр мониторинга наркотиков и наркомании, годовой доклад. – Люксембург, Бюро публикаций Европейского союза, 2011 глава 7. [Электронный

- ресурс]. – [www.emcdda.europa.eu/online/annual-report/2011](http://www.emcdda.europa.eu/online/annual-report/2011). – (дата обращения 06.11.2018).
15. *Andersen S.N., Skullerud K.* Hypoxic/ischaemic brain damage, especially pallidal lesions, in heroin addicts. // *Forensic Sci Int.* – 1999. – Vol. 102. – N1. – P. 51–59. – doi: 10.1016/s0379-0738(99)00040-7.
  16. *Aron A.R., Fletcher P.C., Bullmore E.T., Sahakian B.J., Robbins T.W.* Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. // *Nature Neuroscience.* – 2003. – Vol. 6. – N2. – P. 115–116. – doi: 10.1038/nn1003.
  17. *Baldacchino M., Armanyous D.J.K., Balfour D., Humphris G., Matthews K.* Neuropsychological functioning and chronic methadone use: A systematic review and meta-analysis. // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* – 2017. – Vol. 73. – P. 23–38. – doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.11.008.
  18. *Baptiste Couvy-Duchesne, Lachlan T. Strike, Greig I. de Zubicaray, Katie L. McMahon, Paul M. Thompson, Ian B. Hickie, Nicholas G. Martin, Margaret J. Wright.* Lingual gyrus surface area is associated with anxiety-depression severity in young adults: a genetic clustering approach. // *eNeuro.* – 2018. – Vol. 5. – N1. – ENEURO.0153-17.2017. – doi: 10.1523/ENEURO.0153-17.2017
  19. *Barnett J.H., Sahakian B.J., Werners U.* et al. Visuospatial learning and executive function are independently impaired in first-episode psychosis. // *Psychological Medicine.* – 2005. – Vol. 35. – N7. – P. 1031–1041. – doi: 10.1017/S0033291704004301.
  20. *Barratt E.S., Patton J., Stanford M.* Barratt Impulsiveness Scale. // *Journal of Clinical Psychology.* – 1995. – Vol. 51. – N6. – P. 768–774. – doi: 10.1002/1097-4679(199511)51:6<768::aid-jclp2270510607>3.0.co;2-1.
  21. *Bauer S.M., Loipl R., Jagsch R., Gruber D., Risser D., Thau K., Fischer G.* Mortality in opioid-maintained patients after release from an addiction clinic. // *European Addiction Research.* – 2008. – Vol. 14. – N2. – P. 82–91. – doi: 10.1159/000113722.
  22. *Beats B.C., Sahakian B.J., Levy R.* Cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in the elderly depressed. // *Psychology and Medicine.* – 1996. – Vol. 26. – N3 – P. 591–603. – doi: 10.1017/S0033291700035662.
  23. *Bechara A., Damasio H., Damasio A.R.* Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. // *Cereb Cortex.* – 2000. – Vol. 10. – N3. – P. 295–307. – doi: 10.1093/cercor/10.3.295.
  24. *Bechara A., Tranel D., Damasio H.* Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. // *Brain.* – 2000. – Vol. 123. – N11. – P. 2189–2202. – doi: 10.1093/brain/123.11.2189.

25. *Beer J.S., John O.P., Scabini D., Knight R.T.* Orbitofrontal cortex and social behavior: integrating self-monitoring and emotion-cognition interactions. // *J Cogn Neurosci.* – 2006. – Vol. 18. – N6. – P. 871–879. – doi: 10.1162/jocn.2006.18.6.871.
26. *Bench C.J., Frith C.D., Grasby P.M.* et al. Investigations of the functional anatomy of attention using the Stroop test. // *Neuropsychologia.* – 1993. – Vol. 31 – N9. – P. 907–922. – doi: 10.1016/0028-3932(93)90147-r.
27. *Bergenstrom A., Quan Vu M., Nam Le Van., McClausland K., Thuoc N.P., Celentano D., Go V.* A cross-sectional study on prevalence of non-fatal drug overdose and associated risk characteristics among out-of-treatment injecting drug users in North Viet Nam. // *Substance Use and Misuse.* – 2008. – Vol. 43. – N1. – P. 73–84. – doi: doi.org/10.1080/10826080701205109.
28. *Bird S.M., Robertson J.R.* Toxicology of Scotland’s drugs-related deaths in 2000–2007: presence of heroin, methadone, diazepam and alcohol by sex, age-group and era. // *Addiction Research and Theory.* – 2011. – Vol. 19. – N2. – P. 170–178. – doi: 10.3109/16066359.2010.490310.
29. *Buttner A., Mall G., Penning R.* et al. The neuropathology of heroin abuse. // *Forensic Sci Int.* – 2000. – Vol. 113. – N1-3. – P. 435–442. – doi: 10.1016/s0379-0738(00)00204-8.
30. CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery). // *Test Administration Guide Manual version 3.0.0 Cambridge. England.* – URL: [http://www.dbglab.ru/upload/datadictionary/CANTABeclipse Test Administration Guide eng.pdf](http://www.dbglab.ru/upload/datadictionary/CANTABeclipse%20Test%20Administration%20Guide%20eng.pdf). – (accessed 06.11.2018).
31. CANTAB eclipse Test Administration Guide. // *Test Administration Guide Manual version 3.0.0 Cambridge. England* – URL: [http://www.cambridgecognition.com/downloads/Academic Research.pdf](http://www.cambridgecognition.com/downloads/Academic%20Research.pdf). – (accessed 06.11.2018).
32. *Carre E., Ogier M., Boret H.* et al. Metabolic crisis in severely head-injuredpatients: is ischemia just the tip of the iceberg? // *Front Neurol.* – 2013. – Vol. 4. – P. 146. – doi: 103389/fneur201300146.
33. *Chunming Xie., Shi-Jiang Li., Yongcong Shao., Liping Fu., Joseph G., Enmao Ye., Wenjun Li., Alexander D. Cohen., Gang C.* et al. Identification of hyperactive intrinsic amygdala network connectivity associated with impulsivity in abstinent heroin addicts. // *Behavioural Brain Research.* – 2011. – Vol. 216. – N2. – P. 639–646. – doi: 10.1016/j.bbr.2010.09.004.
34. *Corre J., Pillot J., Hilbert G.* Methadone-induced toxic brain damage. // *Case Rep Radiol.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 1–2. – doi: 10.1155/2013/602981.
35. *Crews F.T., Boettiger C.A.* Impulsivity, frontal lobes and risk for addiction. // *Pharmacology, biochemistry, and behavior.* – 2009. –Vol. 93. – N3. – P. 237–247. – doi: 10.1016/j.pbb.2009.04.018.

36. *Crunelle C.L., Kaag A.M., Van Wingen G., Van Den Munkhof H.E, Homberg J., Reneman L., Van Den Brink W.* Reduced frontal brain volume in non-treatment-seeking cocaine-dependent individuals: exploring the role of impulsivity, depression, and smoking. // *Frontiers in Human Neuroscience.* – 2014. – Vol. 8. – N7. – doi: 0.3389/fnhum.2014.00007.
37. *Cunha-Oliveira T., Rego A.C., Oliveira C.R.* Cellular and molecular mechanisms involved in the neurotoxicity of opioid and psychostimulant drugs. // *Brain Research Reviews.* – 2008. – Vol. 58. – N1. – P. 192–208. – doi: 10.1016/j.brainresrev.2008.03.002.
38. *Daley D.C., Moss H., Campbell F.* Dual disorders: counseling clients with chemical dependency and mental illness. – Hazelden Publishing, 2002. – 472 p.
39. *Dambacher F., Sack A.T., Lobbestael J., Arntz A., Brugman S., Schuhmann T.* Out of control: Evidence for anterior insula involvement in motor impulsivity and reactive aggression. // *Social Cognitive and Affective Neuroscience.* – 2015. – Vol. 10. – N4. – P. 508–516. – doi:10.1093/scan/nsu077.
40. *Darke S., Sims J., McDonald S., Wickes W.* Cognitive impairment among methadone maintenance patients. // *Addiction.* – 2000. – Vol. 95. – N5. – P. 687–695. – doi: 10.1046/j.1360-0443.2000.9556874.x.
41. *De Rover M., Pironti V.A., McCabe J.A.* et al. Hippocampal dysfunction in patients with mild cognitive impairment: a functional neuroimaging study of a visuospatial paired associates learning task. // *Neuropsychologia.* – 2011. – Vol. 49. – N7. – P. 2060–2070. – doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.03.037.
42. *Degenhardt L., Bucello C., Mathers B.W., Briegleb C., Ali H., Hickman M., McLaren J.* Mortality among regular or dependent users of heroin and other opioids: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. // *Addiction.* – 2010. – Vol. 106. – N1. – P. 32-51. – doi: doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03140.x.
43. *Degenhardt L., Conroy E., Gilmour S., Hall D.W.* The effect of a reduction in heroin supply upon trends on fatal and non-fatal drug overdoses in New South Wales, Australia. // *Medical Journal of Australia.* – 2005. – Vol. 182. – N1. – P. 20–23.
44. *Degenhardt L., Randall D., Hall W., Law M., Butler T., Burns L.* Mortality among clients of a state-wide opioid pharmacotherapy program over 20 years: risk factors and lives saved. // *Drug and Alcohol Dependence.* – 2009. – Vol. 105. – N1-2. – P. 9–15. – doi: doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.05.021.
45. *Derogatis L.R.* SCL-90 R administration, scoring and procedures manual. – Baltimore: Clinical Psychometric Research, 1977.

46. *Derogatis L.R., Ricklers K., Rock A.F.* The SCL-90 and the MMPI: A step in the validation of a new self-report scale. // *British Journal of Psychiatry*. – 1976. – Vol. 128. – N3. – P. 280–289. – doi: 10.1192/bjp.128.3.280.
47. *Donoghue M., Wodak A.* Health and social consequences of injecting drug use. // *Drug injecting and HIV infection: Global dimensions and social responses* / Stimson G., Jarlais D.D., Ball A. (Ed.). – P. 42–57. – London: Taylor and Francis, 1998. – 312 p.
48. *Enikolopov S. N., Medvedeva T.I.* Approbation of the Russian-language version of the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11). // *Journal Article*. – 2015. – Vol. 5 – N3. – P. 75–89. – doi: 10.17759/psylaw.2015050307.
49. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. *European Drug Report*. – Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2015. – URL. – [http://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2015\\_en](http://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2015_en). – (accessed 06.11.2018).
50. *Evren C., Durkaya M., Evren B., Dalbudak E., Cetin R.* Relationship of relapse with impulsivity, novelty seeking and craving in male alcohol-dependent inpatients. // *Drug Alcohol Rev*. – 2011. – Vol. 31. – N1. – P. 81–90. – doi: 10.1111/j.1465-3362.2011.00303.x.
51. *Geibprasert S., Gallucci M., Krings T.* Addictive illegal drugs: structural neuroimaging. // *American Journal of Neuroradiology*. – 2009. – Vol. 31. – N5. – P. 803–808. – doi: 10.3174/ajnr.a1811.
52. *Godoy D.A., Di Napoli M., Rabinstein A.* Treating hyperglycemia in neurocritical patients: benefits and perils. // *Neurocrit Care*. – 2010. – Vol. 13. – N3. – P. 425–438. – doi: 10.1007/s12028-010-9404-8.
53. *Grau L.E., Green T.C., Torban M., Blinnikova K., Krupitsky E., Ilyuk R., Kozlov A., Heimer R.* Psychosocial and contextual correlates of opioid overdose risk among drug users in St. Petersburg, Russia // *Harm Reduction Journal*. – 2009. – Vol. 6. – P. 1–17. – doi: doi.org/10.1186/1477-7517-6-17.
54. *Green T.C., McGowan S.K., Yokell M.A., Pouget E.R., Rich J.D.* HIV infection and risk of overdose: a systematic review and meta-analysis. // *AIDS*. – 2012. – Vol. 26. – N4. – P. 403–417. – doi: 10.1097/qad.0b013e32834f19b6.
55. *Green T.C., Grau L.E., Blinnikova K.N., Torban M., Krupitsky E., Ilyuk R., Kozlov A., Heimer R.* Social and structural aspects of the overdose risk environment in St. Petersburg, Russia. // *International Journal of Drug Policy*. Special issue: Risk environments and drug harms. – 2009. – Vol. 20. – P. 270–276. – doi.org/10.1016/j.drugpo.2008.07.002.
56. *Jaffe J.H.* Drug addiction and dependence. // *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics* / Gilman A.G., Rall TW, Nies A.S., Taylor C. (Eds). – Oxford: Pergamon Press, 1990. – P. 522–573.



57. *Jamshidi F., Sadighi D., Aghakhani K., Sanaei-Zadeh H.* et al. Brain computed tomographic scan findings in acute opium overdose patients. // *The American Journal of Emergency Medicine.* – 2013. – Vol. 31. – N1. – P. 50–53. – doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2012.05.030>.
58. *Jones C., Logan J., Gladden R., Bohm M.* Vital signs: Demographic and substance use trends among heroin user. United States, 2002–2013. // *Morb Mortal Weekly Rep.* – 2015. – Vol. 64. – N26. – P. 719–725.
59. *Kempton S., Vance A., Maruff P.* et al. Executive function and attention deficit hyperactivity disorder: stimulant medication and better executive function performance in children. // *Psychol. Med.* – 1999. – Vol. 29. – N3. – P. 527–538. – doi: [10.1017/s0033291799008338](https://doi.org/10.1017/s0033291799008338).
60. *Kirby K.N., Petry N.M., Bickel W.K.* Heroin addicts have higher discount rates for delayed rewards than non-drug-using controls. // *J Exp Psychol Gen.* – 1999. – Vol. 128. – N1. – P. 78–87. – doi: [10.1037//0096-3445.128.1.78](https://doi.org/10.1037//0096-3445.128.1.78).
61. *Krystal J., Woods. S.* Opiate Dependence and Withdrawal: Preliminary Assessment Using Single Photon Emission Computerized Tomography (SPECT). // *Am. J. Drug and alcohol abuse.* – 1995. – Vol. 21. – N1. – P. 47–63. – doi:[10.3109/00952999509095229](https://doi.org/10.3109/00952999509095229).
62. *Logan G.D.* On the ability to inhibit thought and action: A user’s guide to the stop signal paradigm. // *Inhibitory processes in attention, memory, and language / Dagenbach D., Carr T. H. (Eds.).* – San Diego: Academic Press, 1994. – P. 189–239.
63. *Logan G.D.* Toward an instance theory of automatization. // *Psychological Review.* – 1988. – Vol. 95. – N4. – P. 492–527. – doi: [10.1037//0033-295x.95.4.492](https://doi.org/10.1037//0033-295x.95.4.492).
64. *Logan G.D., Burkell J.* Dependence and independence in responding to double stimulation: a comparison of stop, change and dual-task paradigms. // *Journal of Exper Psychol, Hum Percept Performance.* – 1986. – Vol. 12. – N4. – P. 549–563. – doi:[10.1037//0096-1523.12.4.549](https://doi.org/10.1037//0096-1523.12.4.549).
65. *Logan G.D., Cowan W.B., Davis K.A.* On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method. // *J Exp Psychol Hum Percept Perform.* – 1984. – Vol. 10. – N2. – P. 276–291. – doi:[10.1037/0096-1523.10.2.276](https://doi.org/10.1037/0096-1523.10.2.276).
66. *Maloney E., Degenhardt L., Darke S., Nelson E.C.* Are non-fatal opioid overdoses misclassified suicide attempts? Comparing the associated correlates. // *Addictive behaviors.* – 2009. – Vol.34. – N9. – P.723-729. – doi: [10.1016/j.addbeh.2009.04.011](https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2009.04.011).
67. *Maremmanni A.G.I., Rovai L., Maremmanni I.* Heroin addicts’ psychopathological subtypes. Correlations with the natural history of illness.

- // Heroin Addict. Relat. Clin. Probl. – 2012. – Vol. 14. – N1. – P. 11–22. – URL: <http://atforum.com/documents/HeroinAddict1412012.pdf>.
68. *Maremmani I., Pani P.P., Pacini M., Bizzarri J.V., Trogu E., Maremmani A.G.I., Perugi G., Gerra G., Dell’Osso L.* Subtyping patients with heroin addiction at treatment entry: Factors derived from the SCL-90. // *Ann. Gen. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 9. – N1. – P. 15. – doi: 10.1186/1744-859X-9-15.
  69. *Mason M.J.* Association of psychiatric comorbidity with opioid prescriptions and long-term opioid therapy among US adolescents. // *JAMA Pediatr.* – 2018. – Vol. 175. – N5. – P. 413–414. – doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.5811.
  70. *Matsuda H.* Voxel-based morphometry of brain MRI in normal aging and Alzheimer’s disease. // *Aging and Disease.* – 2012. – Vol. 4. – N12. – P. 29–37.
  71. *Matsuo K., Nicoletti M., Nemoto K., Hatch J.P., Peluso M.A., Nery F.G., Soares J.C.* A voxel-based morphometry study of frontal gray matter correlates of impulsivity. // *Human Brain Mapping.* – 2009. – Vol. 30. – N4. – P. 1188–1195. – doi: 10.1002/hbm.20588.
  72. *McLellan A.T., Kushner H., Metzger D.* et al. The fifth edition of the Addiction Severity Index. // *Journal of Substance Abuse Treatment.* – 1992. – Vol. 9. – N3. – P. 199–213. – doi: 10.1016/0740-5472(92)90062-s.
  73. *McLellan A.T., Luborsky L., O’Brein C.P.* et al. An improved diagnostic instrument for substance abuse patients, the Addition Severity Index. // *Journal of Nervous and Mental Diseases.* – 1980. – Vol. 168. – N1. – P. 26–33. – doi: 10.1097/00005053-198001000-00006.
  74. *Mergenthaler P., Lindauer U., Dienel G.A., Meisel A.* Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. // *Trends Neurosci.* – 2013. – Vol. 36. – N10. – P. 587–597. – doi: 0.1016/j.tins.2013.07.001.
  75. *Michael H. Barnett, Laurie A. Miller, Stephen W. Reddel, Leo Davies.* Reversible delayed leukoencephalopathy following intravenous heroin overdose. // *Journal of Clinical Neuroscience.* – 2001. – Vol. 8. – N2. – P. 165–167. – doi: 10.1054/jocn.2000.0769.
  76. *Michelli A., Price C.J., Friston K.J., Ashburner J.* Voxel-based morphometry of the human brain: methods and applications. // *Current Medical Imaging Review.* – 2005. – Vol. 1. – N2. – P. 105–113. – doi: 10.2174/1573405054038726.
  77. *Mitchell J.M., Fields H.L., D’Esposito M., Boettiger C.A.* Impulsive responding in alcoholics. // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2005. – Vol. 29. – N12. – P. 2158–2169. – doi: 10.1097/01.alc.0000191755.63639.4a.

78. *Moeller F.G., Barrat E.S., Dougherty D.M., Schmitz J.M., Swann A.C.* Psychiatric aspects of impulsivity. // *Am J Psychiatry*. – 2001. – Vol. 158. – N11. – P. 1783–1793. – doi: 10.1176/appi.ajp.158.11.1783.
79. *Moeller F.G., Hasan K.M., Steinberg J.L., Kramer L.A., Dougherty D.M., Santos R.M., Valdes I., Swann A.C., Barratt E.S., Narayana P.A.* Reduced anterior corpus callosum white matter integrity is related to increased impulsivity and reduced discriminability in cocaine-dependent subjects: diffusion tensor imaging. // *Neuropsychopharmacology*. – 2005. – Vol. 30. – N3. – P. 610–617. – doi: 10.1038/sj.npp.1300617.
80. *Molloy S., Soh C., Williams T.L.* Reversible delayed posthypoxic leukoencephalopathy. // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 2006. – Vol. 27. – N8. – P. 1763–1765. – doi:10.1002/brb3.364.
81. *Naqvi N.H., Gaznick N., Tranel D., Bechara A.* The insula: a critical neural substrate for craving and drug seeking under conflict and risk. // *Ann N Y Acad Sci*. – 2014. – Vol. 1316. – N1. – P. 53–70. – doi: 10.1111/nyas.12415.
82. *Nelson L.S., Olsen D.* Opioids. // *Goldfrank’s Toxicologic Emergencies / Nelson L.S., Lewin N.A., Howland M.A., Hoffman R.S., Goldfrank L.R., Flomenbaum N.E. (Eds.); 9th ed.* – McGraw-Hill, New York, 2011. – P. 559–579. – URL: [https://griersmusings.files.wordpress.com/2017/08/goldfrank\\_s-toxicologic-emergencies-9th-edition.pdf](https://griersmusings.files.wordpress.com/2017/08/goldfrank_s-toxicologic-emergencies-9th-edition.pdf). – (accessed 06.11.2018).
83. *Nestler E.J., Aghajanian G.K.* Molecular and cellular basis of addiction. // *Science*. – 1997. – Vol. 278. – N5335. – P. 58–62. – doi: 10.1126/science.278.5335.58.
84. *Offiah C., Hall E.* Heroin-induced leukoencephalopathy: characterization using MRI, diffusion-weighted imaging, and MR spectroscopy. // *Clin Radiol*. – 2008. – Vol. 63. – N2. – P. 146–152. – doi: 10.1016/j.crad.2007.07.021.
85. *Olfson M., Crystal S., Wall M., Wang S., Liu S., Blanco C.* Causes of death after nonfatal opioid overdose. // *JAMA Psychiatry*. – 2018. – Vol. 75. – N8. – P. 820–827. – doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.1471.
86. *Olfson M., Wall M., Wang S., Crystal S., Blanco C.* Service use preceding opioid-related fatality. // *American Journal of Psychiatry*. – 2017. – Vol. 175. – N6. – P. 538–544. – doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17070808.
87. *Oppenheimer E., Tobut C., Taylor C., Andrew T.* Death and survival in a cohort of heroin addicts from London clinics: a 22 year follow-up. // *Addiction*. – 1994. – Vol. 89. – N10. – P. 1299–1308.
88. *Ornstein T.J., Iddon J.L., Baldacchino A.M., Sahakian B.J., London M., Everitt B.J. et al.* Profiles of cognitive dysfunction in chronic amphetamine

- and heroin abusers. // *Neuropsychopharmacology*. – 2000. – Vol. 23. – N2. – P. 113–126. – doi: 10.1016/s0893-133x(00)00097-x.
89. *Pani P.P., Maremmani A.G.I., Trogu E., Vigna-Taglianti F., Mathis F., Diecidue R., Kirchmayer U., Amato L., Davoli M., Ghibaudi J.* et al. Psychic structure of opioid addiction: impact of lifetime psychiatric problems on SCL-90-based psychopathologic dimensions in heroin-dependent patients. // *Addict Disord*. – 2016. – Vol. 15. – N1. – P. 6–16. – doi: 10.1097/adt.0000000000000072.
90. *Risser D.* et al. Quality of heroin and heroin-related deaths from 1987 to 1995 in Vienna, Austria. // *Addictin*. – 2000. – Vol. 95. – N3. – P. 375–382. – doi: 10.1046/j.1360-0443.2000.9533758.x.
91. *Robbins T.W., Semple J., Kumar R.* et al. Effects of scopolamine on delayed matching-to-sample and paired associates tests of visual memory and learning in human subjects: Comparison with diazepam and implications for dementia. // *Psychopharmacology*. – 1997. – Vol. 134. – N1 – P. 95–106. – doi: 10.1007/s002130050430.
92. *Robbins T.W., James M., Owen A.M.* et al. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): a factor analytic study of a large sample of normal elderly volunteers. // *Dementia*. – 1994. – Vol. 5. – N5. – P. 266–281. – doi: 10.1159/000106735.
93. *Robert D. Rogers, Trevor W. Robbins.* Investigating the neurocognitive deficits associated with chronic drug misuse. // *Current Opinion in Neurobiology*. – 2001. – Vol. 11. – N2. – P. 250–257. – doi: 10.1016/s0959-4388(00)00204-x.
94. *Rogers R.D., Everitt B.J., Baldacchino A.* et al. Dissociable deficits in the decision-making cognition of chronic amphetamine abusers, opiate abusers, patients with focal damage to prefrontal cortex, and tryptophan-depleted normal volunteers: evidence for monoaminergic mechanisms. // *Neuropsychopharmacology*. – 1999. – Vol. 20. – N4. – P. 322–329. – doi: 10.1016/s0893-133x(98)00091-8.
95. *Roxburgh A., Ritter A., Slade T., Burns L.* Trends in drug use and related harms in Australia, 2001 to 2013. – Sydney: National Drug and Alcohol Research Centre, University of New South Wales, 2013. – 120 p.
96. *Rubia K., Taylor E., Smith A.B.* et al. Neuropsychological analyses of impulsiveness in childhood hyperactivity. // *Br J Psychiat*. – 2001. – Vol. 179. – N2. – P. 138–143. – doi: 10.1192/bjp.179.2.138.
97. *Schon K., Tinaz S., Somers D.C., Stern C.E.* Delayed match to object or place: an event-related fMRI study of short-term stimulus maintenance and the role of stimulus pre-exposure. // *NeuroImage*. – 2008. – Vol. 39. – N2. – P. 857–872. – doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.09.023.

98. *Shott M.E., Cornier M.A., Mittal V.A., Pryor T.L., Orr J.M., Brown M.S., Frank G.K.* Orbitofrontal cortex volume and brain reward response in obesity. // *Int J Obes (Lond)*. – 2015. – Vol. 39. – N2. – P. 214–221. – doi: 10.1038/ijo.2014.121.
99. *Solis E., Cameron-Burr K.T., Shaham Y., Kiyatkin E.A.* Intravenous heroin induces rapid brain hypoxia and hyperglycemia that precede brain metabolic response. // *eNeuro*. – 2017. – Vol. 4. – N3. – ENEURO.0151-17.2017. – doi: 10.1523/ENEURO.0151-17.2017.
100. *Stohler R., Dursteler K.M., Stormer R., Seifritz E., Hug I., Sattler-Mayr J., Muller-Spahn F., Ladewig D., Hock C.* Rapid cortical hemoglobin deoxygenation after heroin and methadone injection in humans: a preliminary report. // *Drug Alcohol Depend*. – 1999. – Vol. 57. – N1. – P. 23–28. – doi: 10.1016/s0376-8716(99)00036-8.
101. *Strang J.* et al. Which drugs cause overdose among opiate misuser? Study of personal and witnessed overdoses. // *Drug and Alcohol Review*. – 1999. – Vol. 18. – N3. – P. 253–261. – doi: 10.1080/09595239996383.
102. *Stratmann M., Konrad C., Kugel H.* et al. Insular and hippocampal gray matter volume reductions in patients with major depressive disorder. // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9. – N7. – e102692. – doi: 10.1371/journal.pone.0102692.
103. *Torgersen J., Helland C., Flaatten H., Wester K.* Reversible dyscognition in patients with a unilateral, middle fossa arachnoid cyst revealed by using a Laptop Based Neuropsychological Test Battery (CANTAB). // *Journal of Neurology*. – 2010. – Vol. 257. – N11. – P. 1909–1916. – doi: 10.1007/s00415-010-5634-0.
104. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Executive summary conclusions and policy implications, 2017. – 36 p.
105. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Всемирный доклад о наркотиках, 2015. – 23 с. [Электронный ресурс]. – [http://www.unodc.org/documents/wdr2015/WDR15\\_ExSum\\_R.pdf](http://www.unodc.org/documents/wdr2015/WDR15_ExSum_R.pdf).
106. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Передозировка опиоидов: предупреждение и снижение смертности, вызванной передозировкой опиоидов, 2013. – 20 с. [Электронный ресурс]. – [https://www.unodc.org/docs/treatment/overdose\\_russian.pdf](https://www.unodc.org/docs/treatment/overdose_russian.pdf). – (дата обращения 06.11.2018).
107. *Verdejo-García A., Lawrence A.J., Clark L.* Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. // *Neurosci Biobehav Rev* – 2008. – Vol. 32. – N4. – P. 777–810. – doi: 10.1016/j.neubiorev.2007.11.003.

108. *Vintila I., Roman-Filip C., Rociu C.* Hypoxic-ischemic encephalopathy in adult. // *Acta Medica Transilvanica*. – 2010. – Vol. 2. – P.189–192. – URL: [https://www.researchgate.net/publication/292731095\\_Hypoxic-ischemic\\_encephalopathy\\_in\\_adult](https://www.researchgate.net/publication/292731095_Hypoxic-ischemic_encephalopathy_in_adult).
109. *Voineskos A.N., Rajji T.K., Lobaugh N.J., Miranda D., Shenton M.E., Kennedy J.L., Mulsant B.H.* Age-related decline in white matter tract integrity and cognitive performance: A DTI tractography and structural equation modeling study. // *Neurobiology of Aging*. – 2012. – Vol. 33. – N1. – P. 21–34. – doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.02.009.
110. *Ware J.E., Kosinski M.* Interpreting SF-36 summary health measures: a response. // *Quality of Life Research*. – 2001. – Vol. 10. – N5. – P. 405–413. – doi: 10.1023/a:1012588218728.
111. *Westerhausen R., Hugdahl K.* The corpus callosum in dichotic listening studies of hemispheric asymmetry: A review of clinical and experimental evidence. // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2008. – Vol. 32. – N5. – P. 1044–1054. – doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.04.005.
112. *White J.M., Irvine R.J.* Mechanisms of fatal opioid overdose. // *Addiction*. – 1999. – Vol. 94. – N7. – P. 961–972. – doi: 10.1046/j.1360-0443.1999.9479612.x.
113. *White M.L., Zhang Y., Helvey J.T., Omojola M.F.* Anatomical patterns and correlated MRI findings of non-perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. // *The British Journal of Radiology*. – 2013. – Vol. 86. – N1021. – doi/10.1259/bjr.20120464.
114. *Wise R.A., Bozarth M.A.* Brain mechanisms of drug reward end euphoria. // *Psychiatric Medicine*. – 1985. – Vol. 3. – N4. – P. 445–460. – PMID: 2893431.
115. *Yeadon M., Kitchen I.* Opioids and respiration. // *Prog Neurobiol*. – 1989. – Vol. 33. – N1.–P. 1–16. – doi: 0.1016/0301-0082(89)90033-6.
116. *Zhao K., Liu H., Yan R. et al.* Cortical thickness and subcortical structure volume abnormalities in patients with major depression with and without anxious symptoms. // *Brain Behav*. – 2017. – Vol. 7. – N8. – P. 1–9. – doi: 10.1002/brb3.754.
117. *Zola-Morgan S., Squire L.R., Amaral D.G., Suzuki W.A.* Lesions of perirhinal and parahippocampal cortex that spare the amygdala and hippocampal formation produce severe memory impairment. // *J Neurosci*. – 1989. – Vol. 9. – N12. – P. 4355–4370. – PMID: 2593004.



**THE NEGATIVE EFFECTS OF NON-FATAL OPIOID OVERDOSE:  
STUDY OF THE QUALITY OF LIFE, CLINICAL AND  
PSYCHOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS, IMPULSIVITY,  
NEUROCOGNITIVE FUNCTIONING (CANTAB) AND MRI VOXEL-  
BASED MORPHOMETRY IN PATIENTS WITH OPIOID USE  
DISORDER**

Ilyuk R.D.<sup>1</sup>, Ananyeva N.I.<sup>1</sup>, Erofeeva N.A.<sup>1</sup>, Gromyko D.I.<sup>1</sup>, Kiselev A.S.<sup>1</sup>,  
Neznanov N.G.<sup>1,2</sup>, Polyakov Yu.I.<sup>2,3</sup>, Krupitsky E.M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology  
3, Bekhterev st., St. Petersburg, 192019, Russia

<sup>2</sup> I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University  
6-8, Leo Tolstoy st., St. Petersburg, 197022, Russia

<sup>3</sup> N.P. Bekhtereva Institute of Human Brain of the RAS  
9, Acad. Pavlov st., St. Petersburg, 197376, Russia

Non-fatal opioid overdose (NOO) is common among opioid addicts. However, negative consequences of NOO are not sufficiently well studied. Aim: to study psychosocial and clinical characteristics, changes in cortical and subcortical brain structures, and deficits in neurocognitive functioning in patients with opioid use disorder (POUD) who had experienced non-fatal opioid overdoses in the past. Materials and methods: 20 POUD were recruited for the study: 10 patients with Multiple Opioid Overdoses (MOO) and 10 patients without opioid overdose (WOO). The average age of the cohort was  $34.10 \pm 5.57$  years ( $M \pm SD$ ). Control groups (CG) consisted of 68 healthy individuals. All participants completed the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11), 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36), and Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R). The POUD also completed the Addiction Severity Index (ASI). Neurocognitive functioning was assessed with Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB/E-Prime). To study structural brain changes the MRI Atlas Exelart Vantage XGV (Toshiba) 1.5 T with voxel-based morphometry (VBM) by FREESURFER was used. Results: The average number of overdoses in a lifetime in the MOO group was  $7.3 \pm 6.86$ . In the MOO group, the frequency of concurrent use of opioids, alcohol and/or other drugs as well as the scores on the scales «Drug» (ASI), depression (DEP), anxiety (ANX), psychoticism (PSY), total score indicators GSI (SCL-90-R), and total impulsivity score (BIS-11: TOT) were higher, whereas «General Health» (SF-36: GH) scores were lower as compared to the WOO group and CG ( $p \leq 0.05$ ). Findings from evaluation of neurocognitive functioning (CANTAB/E-Prime) in patients of the MOO group showed that they scored lower on working memory (DMS), attention and impulse control (SST), cognitive flexibility (STROOP), and spatial planning (SOC) than

patients from the WOO and CG ( $p \leq 0,05$ ). Results of VBM in the MOO group showed reduction in cortical thickness and volume in the following structures: Fusiform (Fs), Lingual (Lg), Parahippocampal (Ph) in the right hemisphere (RH) and G temp sup-G T transv and G oc-temp med-Lingual in the left hemisphere (LH). Significant reduction in cortical thickness and volume was found in Pars orbitalis bilaterally and Corpus Callosum (CC) posterior of the MOO group as compared to the WOO and CG. In LH (Cingul-Ant, Cingul-Mid-Ant, Lg, Fs, Ventral Diencephalon) and RH (Insula, Accumbens area) thickness and volume reduction was significantly greater in the MOO group compared to CG, but didn't differ from the WOO group. In the MOO and WOO groups, morphometric characteristics of RH/LH: Precentral, LH: G temporal inf, RH: Medial orbitofrontal, Ph, CC Central were lower as compared to CG. In addition, there was a correlation ( $p \leq 0.05$ ) between the number of overdoses, on the one hand, and structural changes in Rh (Caudal middle frontal ( $r > -0.6$ ), Precentral ( $r > -0.6$ ), Insula ( $r > 0.68$ )), elevated total impulsivity (BIS-11: TOT,  $r > 0.6$ ), and decreased working memory (DMS: Perc/tot corr.,  $r = -0.8$ ), on the other hand. Atrophic changes in the MOO group correlated ( $p \leq 0,05$ ) with neurocognitive deficits and difficulties with inhibition control (DMS, PAL, SOC, Stroop, SST), lower scores on «Vitality», «Mental Health», «Social Functioning» (SF-36), and Family/Social relationships (ASI) scales, and higher scores on DEP, ANX, INT, GSI (SCL-90-R), total impulsiveness (Total and Motor scores), Attention, Self-control, and Non-planning (BIS-11) scales.

**Keywords:** *opioid addiction, non-fatal opioid overdose, MRI, CANTAB, impulsivity, brain damage, quality of life, neurocognitive and psychopathological disorders, ASI, SCL-90-R, SF-36, BIS-11.*