

## АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ БЕЛКОВЫХ МАРКЕРОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАРКОТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ: НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

И.М. Быков<sup>1</sup>, Д.А. Любченко<sup>1</sup>, К.А. Попов<sup>1</sup>, А.Н. Столярова<sup>1</sup>, М.А. Попова<sup>2</sup>, О.В. Цымбалов<sup>1</sup>,  
Е.Е. Есауленко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, 350063, г. Краснодар, Россия

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Наркологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. Тюляева, д. 16, г. Краснодар, 350080, Россия

### АННОТАЦИЯ

**Введение.** В наркологической практике диагностический процесс основывается на химико-токсикологическом определении субстрата интоксикации или его метаболита. Остаются нерешенными вопросы, связанные с лабораторным мониторингом и прогнозированием, которые могли бы сформировать основу вторичной профилактики. В качестве наиболее перспективных лабораторных маркеров наркопатологии рассматривают специфические белки нервной ткани. **Цель исследования** — определить изменения содержания в плазме крови больных с синдромом зависимости от психоактивных веществ некоторых потенциальных биомаркеров наркопатологии белковой химической природы. **Методы.** Работа выполнена по дизайну наблюдательного клинического исследования на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Наркологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края в течение 07.2021–07.2022 гг. В основную группу (2-я группа) был включен 31 больной с диагнозом «синдром зависимости от психоактивных веществ». Параллельно была набрана контрольная группа (1-я группа,  $n = 15$ ) здоровых испытуемых лиц, которые наблюдались в рамках профмедосмотров. В плазме крови определяли содержание 5 белков: мозгового и глиального нейротрофических факторов, нейронспецифической энolahзы, альфа-синуклеина и кальций-связывающего белка S100B в процессе дезинтоксикационно-стабилизационного курса терапии и реабилитационного этапа. Статистический анализ данных был основан на расчете непараметрических критериев Манна — Уитни для сравнения показателей контрольной и опытной групп и критерия Вилкоксона для сравнения показателей одной группы, полученных на разных этапах наблюдения. Проведение расчетов осуществляли с помощью программ Stat Plus версия 7 (Analyst Soft Inc., США). **Результаты.** В основную группу был включен 31 больной, но до конца наблюдения были доведены 18 больных с диагнозом «синдром зависимости от опиоидов» ( $n = 11$ ) или «синдром зависимости от психостимуляторов» ( $n = 7$ ). Больные выбывали из исследования по причине отказа от участия или прохождения реабилитационного курса, рецидива заболевания. Определение уровня нейротрофического фактора мозга в плазме крови на этапе поступления больных в стационар показало сниженное значение данного показателя на 45% ( $p < 0,001$ ), а после реабилитационного курса наблюдалось сниженное значение данного показателя в 3,9 раза ( $p < 0,001$ ). Содержание глиального нейротрофического фактора в плазме крови на этапе поступления в стационар превышало контрольные значения соответствующего параметра в 1,9 раза ( $p < 0,001$ ), однако в дальнейшем данный параметр быстро возвращался к нормальным значениям. Определение содержания нейронспецифической энolahзы в плазме крови больных продемонстрировало также низкий уровень данного показателя, сниженный на 36% относительно контроля ( $p < 0,001$ ), увеличивающийся до уровня контрольных значений к концу проведения реабилитации. **Заключение.** Получены данные, свидетельствующие о наличии изменений нейротрофических факторов в плазме крови больных с синдромом зависимости от опиоидов или психостимуляторов. Реабилитационный период характеризовался сравнительно быстрой нормализацией уровня нейротрофинов, однако уровень нейротрофического фактора мозга, несмотря на успешное проведение всего терапевтического курса, оставался сниженным, что может указывать на наличие изменений необратимого характера.

**Ключевые слова:** синдром зависимости, наркотики, опиоиды, психостимуляторы, белковые маркеры, нейротрофические факторы, реабилитация

**Для цитирования:** Быков И.М., Любченко Д.А., Попов К.А., Столярова А.Н., Попова М.А., Цымбалов О.В., Есауленко Е.Е. Анализ содержания белковых маркеров в плазме крови больных с синдромом зависимости от наркотических веществ: наблюдательное клиническое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(2): 25–34. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-25-34>

**Источники финансирования:** Исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках научного проекта № МФИ-20.1/117.

**Конфликт интересов:** один из авторов — профессор, доктор медицинских наук Быков И.М. является членом редакционной коллегии журнала «Кубанский научный медицинский вестник». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой рукописью.

**Соответствие принципам этики:** проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 96 от 29.01.2021 г.

**Вклад авторов:** Быков И. М., Любченко Д. А., Попов К. А., Столярова А. Н., Попова М. А., Цымбалов О. В., Есауленко Е. Е. — разработка концепции и дизайна исследования; Любченко Д. А., Столярова А. Н., Попова М. А., Есауленко Е. Е. — сбор данных; Быков И. М., Попов К. А., Цымбалов О. В. — анализ и интерпретация результатов; Попов К. А., Есауленко Е. Е. — обзор литературы, проведение статистического анализа; Быков И. М., Попов К. А. — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Любченко Д. А., Столярова А. Н., Попова М. А., Цымбалов О. В., Есауленко Е. Е. — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Быков Илья Михайлович; e-mail: [ilya.bh@mail.ru](mailto:ilya.bh@mail.ru); ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350086, Россия

Получена: 16.09.2022/ Получена после доработки: 16.01.2023/ Принята к публикации: 13.03.2023

## ANALYSIS OF PROTEIN MARKERS IN PLASMA OF PATIENTS WITH DRUG DEPENDENCE SYNDROME: OBSERVATIONAL CLINICAL STUDY

*Iliya M. Bykov<sup>1</sup>, Dmitry A. Lubchenko<sup>1</sup>, Konstantin A. Popov<sup>1</sup>, Angela N. Stolyarova<sup>1</sup>, Munya A. Popova<sup>2</sup>, Oleg V. Tsymbalov<sup>1</sup>, Elena E. Esaulenko<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Kuban State Medical University, Mitrofanina Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

<sup>2</sup>Narcological Dispensary, Krasnodar Krai, Tulyaeva str., 16, Krasnodar, 350080, Russia

### ABSTRACT

**Background.** In drug addiction treatment, the diagnostic process is based on the chemical toxicological determination of the intoxication substrate or its metabolite. Laboratory monitoring and prediction issues that could form the basis of secondary prevention remain unresolved. Specific nervous tissue proteins are considered to be the most promising laboratory markers of drug pathology. **Objective** — to determine some potential biomarkers of protein-chemical nature in the plasma of patients with drug dependence syndrome. **Methods.** The study was conducted according to the design of an observational clinical trial at the Narcological Dispensary of Krasnodar Krai in the period from 07.2021 to 07.2022. The main group (group 2) included 31 patients diagnosed with substance dependence syndrome. The control group (group 1,  $n = 15$ ) consisted of healthy subjects submitted to occupational medical examinations. During the detoxification-stabilization therapy and rehabilitation, 5 proteins were determined in the plasma: brain- and glial-derived neurotrophic factors, neuron-specific enolase, alpha-synuclein and calcium-binding protein S100B. Statistical analysis of the data involved the Mann-Whitney test for comparing the values of the control and experimental groups and the Wilcoxon test for comparing the values of one group obtained at different stages of observation. The calculations were carried out using StatPlus version 7 (AnalystSoft Inc., USA). **Results.** A total of 31 patients were included in the main group, 18 of them were followed up with a diagnosis of opioid dependence syndrome ( $n = 11$ ) or psychostimulant dependence syndrome ( $n = 7$ ). Patients dropped out of the study due to their refusal to participate in the study or undergo rehabilitation, or due to relapse of the disease. When admitted to the hospital, patients indicated a 45% decrease in brain-derived neurotrophic factor in the plasma ( $p < 0.001$ ), and a 3.9-fold decrease after rehabilitation course ( $p < 0.001$ ). Glial-derived neurotrophic factor in the plasma exceeded the controls 1.9 times ( $p < 0.001$ ) upon admission to hospital, but rapidly returned to normal values thereafter. Level of neuron-specific enolase in the plasma was also poor, 36% lower than the controls ( $p < 0.001$ ), but approached the control values by the end of rehabilitation. **Conclusion.** The study obtained data indicating the changes in neurotrophic factors in the blood plasma of patients with opioid or psychostimulant dependence. The rehabilitation period was marked by a relatively rapid improving level of neurotrophins; however, brain-derived neurotrophic factor remained reduced despite the successful treatment, which may indicate the irreversible changes. **Keywords:** dependence syndrome, drugs, opioids, psychostimulants, protein markers, neurotrophic factors, rehabilitation.

**For citation:** Bykov I.M., Lubchenko D.A., Popov K.A., Stolyarova A.N., Popova M.A., Tsymbalov O.V., Esaulenko E.E. Analysis of Protein Markers in Plasma of Patients with Drug Dependence Syndrome: Observational Clinical Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(2): 25–34 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-25-34>

**Funding.** The study was carried out with the financial support of the Kuban Science Foundation within the framework of the scientific project No. MFI-20.1/117.

**Conflict of interest.** One of the authors — Iliya M. Bykov, Dr. Sci. (Med.), Prof., is a member of editorial board of *Kuban Scientific Medical Bulletin*. The authors are not aware of any other potential conflict of interest relating to this manuscript.

**Compliance with ethical standards.** The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University (Mitrofanina Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Minutes No. 96 of January 29, 2021.

**Author contributions:** Bykov I.M., Lubchenko D.A., Popov K.A., Stolyarova A.N., Popova M.A., Tsymbalov O.V., Esaulenko E.E. — concept statement, contribution to the scientific layout; Lubchenko D.A., Stolyarova A.N., Popova M.A., Esaulenko E.E. — data collection; Bykov I.M., Popov K.A., Tsymbalov O.V. — analysis and interpretation of results; Popov K.A., Esaulenko E.E. — literature review, statistical analysis; Bykov I.M., Popov K.A. — drafting the manuscript and preparing its final version; Lubchenko D.A., Stolyarova A.N., Popova M.A., Tsymbalov O.V., Esaulenko E.E. — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication, accepted responsibility for all types of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **Corresponding author:** Iliya M. Bykov; e-mail: [ilya.bh@mail.ru](mailto:ilya.bh@mail.ru); Mitrofanina Sedina str., 4, Krasnodar, 350086, Russia

Received: 16.09.2022/ Received after revision: 16.01.2023/ Accepted: 13.03.2023

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальной проблемой современной психиатрии и наркологии является объективизация диагностического процесса. В наркологической практике диагностический процесс прежде всего основывается на химико-токсикологическом определении субстрата интоксикации, относящегося к группе наркотических веществ, или его метаболита [1, 2]. Тем не менее остаются нерешенными вопросы, связанные с лабораторным мониторингом и прогнозированием, которые могли бы сформировать основу вторичной профилактики. В качестве перспективных лабораторных маркеров наркопатологии рассматривают различные молекулы, образующиеся в организме больных в ответ на введение наркотической субстанции. Такими молекулами могут быть некоторые специфические белки нервной ткани, субстраты эндотоксикоза, нейромедиаторы и ферменты их обмена, рецепторы нейромедиаторов и антитела к ним, про- и противовоспалительные факторы, такие как цитокины, компоненты антиоксидантной системы и маркеры окислительного стресса [3–6]. Наиболее интересными ввиду более высокой специфичности являются белковые маркеры. В литературе представлен достаточно противоречивый анализ изменений содержания белков, тем не менее одними из наиболее перспективных являются такие белки, как мозговой нейротрофический фактор (BDNF, brain-derived neurotrophic factor) и нейротрофический фактор глиальной клеточной линии (GDNF, glial cell line-derived neurotrophic factor), участвующие в регуляции роста и дифференцировки различных типов нейронов [7, 8]. К нейротрофическим факторам также относят белок S100B, галанин и др. Некоторые авторы рассматривают в качестве перспективных маркеров альфа-синуклеин, который значительно увеличен в сыворотке крови больных алкоголизмом, инсулиноподобный фактор роста-1, пролактин и др. [9–11]. Тем не менее литературные данные об изменениях уровня белков в крови больных с синдромом зависимости от опиоидов или психостимуляторов имеют отрывочный и противоречивый характер, что актуализирует необходимость систематизации данных и проведения комплексного сравнительного определения изменений отдельных белков [12–14].

Нейротрофические факторы (нейротрофины) представляют собой обширное семейство секретируемых белков, которые обеспечивают процессы регуляции выживаемости, пролиферации и дифференцировки клеток нервной ткани, а также имеют ведущее значение в регуляции пластичности в центральной нервной системе. Особое внимание заслуживают белки, связанные с нейромедиаторными системами, нарушения метаболизма которых во многом составляют основу формирования химических аддикций. К таким факторам прежде всего относят BDNF и GDNF, связанные преимущественно с серотонинергической (BDNF) и дофаминергической (GDNF) системами мозга [15], хотя такое деление достаточно условно. Так, известно, что в норме BDNF также имеет связь с другими нейромедиаторными системами, в частности с дофаминергической. Это подтверждается тем, что почти половина

дофаминергических нейронов, экспрессирующих тирозингидроксилазу, одновременно экспрессируют BDNF [16]. С другой стороны, данный нейротрофин наиболее распространен в головном мозге, поэтому нет ничего удивительного, что он широко представлен в разных типах нейронов. Экспрессия BDNF изменяется в широких пределах в ответ на действие различных стрессорных факторов, травму, гипогликемию, ишемию, повреждения головного мозга разного этиопатогенеза [17, 18].

Нарушения, связанные с экспрессией и метаболизмом BDNF, могут быть связаны с развитием химических аддикций [19–22]. Так, у больных алкоголизмом определяется изменение содержания BDNF в сыворотке крови, которое в определенной мере соответствует клинической картине заболевания — более низкий уровень наблюдается при интоксикации, однако на фоне абстинентного синдрома уровень BDNF возрастает [15, 23–25]. GDNF был выделен из культуры клеток глиомы и в настоящее время получил признание как фактор, необходимый для развития, поддержания и защиты нигростриатных дофаминергических нейронов.

Формирование наркотической зависимости, абстинентного синдрома и толерантности связано с нарушением функционирования различных физиологических и биохимических систем, в особенности с изменением активности нейромедиаторных систем. Три основные системы участвуют в формировании систем подкрепления: дофаминергическая, опиоидергическая, ГАМК-ергическая [26]. Каждая группа наркотических веществ характеризуется определенными особенностями, но для всех психоактивных веществ общей молекулярной мишенью фармакологического действия является система дофаминовой нейромедиации. Одним из основных компонентов формирования пристрастия является активация церебральной системы вознаграждения, центральным звеном которой являются дофаминергические нейроны А10 вентральной области покрышки [27].

**Цель исследования** — определение изменений содержания в плазме крови некоторых потенциальных биомаркеров наркопатологии белковой химической природы.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Работа выполнена по дизайну наблюдательного клинического исследования. В исследование включен 31 больной с диагнозом «синдром зависимости от психоактивных веществ» и 15 здоровых испытуемых лиц, наблюдавшихся в рамках профмедосмотров.

### Условия проведения

Больные наблюдались на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Наркологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ НД), относительно здоровые испытуемые лица наблюдались на базе Клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный

медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России). Лабораторный этап исследования выполнен на базе клиничко-диагностической лаборатории ГБУЗ НД и лаборатории кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Период проведения исследования: с июля 2021 по июль 2022 года.

### **Критерии соответствия**

#### **Критерии включения**

*Критерии включения в исследование для группы контроля:* возраст 20–35 лет; мужской пол, отсутствие соматических патологий, состояние психического здоровья на момент обследования, наличие добровольного информированного согласия.

*Критерии включения в исследование для основных групп:* возраст 20–35 лет; мужской пол; верифицированный диагноз: «синдром зависимости от опиоидов» или «синдром зависимости от психостимуляторов», наличие добровольного информированного согласия в письменном виде.

#### **Критерии исключения**

Возраст старше 35 или моложе 20 лет; женский пол; наличие онкологических заболеваний; наличие острых или хронических болезней в фазе обострения, не относящихся к исследуемым нозологическим формам (например, декомпенсированная патология сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, почек, ВИЧ-инфекция и прочее); неврологические и психические расстройства; неконтролируемый прием лекарственных препаратов, прием биологически активных добавок, лекарственных трав, отягощенный аллергологический анамнез, отказ от включения в исследование.

#### **Критерии исключения**

Отказ от дальнейшего наблюдения, отказ от прохождения реабилитационно-противорецидивного этапа лечения, рецидив заболевания (определение психоактивных веществ в биологических жидкостях в процессе реабилитации).

#### **Описание критериев соответствия (диагностические критерии)**

Отбор испытуемых лиц включал установление диагноза «синдром зависимости от психоактивных веществ» (опиоиды или психостимуляторы) на основании клинической диагностики в соответствии с клиническими рекомендациями [1]. Факт употребления наркотиков был подтвержден химико-токсикологическим определением наркотического вещества или его метаболита в крови и/или моче.

#### **Подбор участников в группы**

Выборка участников исследования формировалась сплошным методом. В основную группу (2-я группа) был включен 31 больной, но до конца наблюдения были доведены 18 больных с диагнозом «синдром зависимости от опиоидов» ( $n = 11$ ) или «синдром зависимости от психостимуляторов» ( $n = 7$ ). Параллельно была набрана контрольная группа (1-я группа,  $n = 15$ ) здоровых испытуемых лиц, которые наблюдались в рамках профмедосмотров.

### **Целевые показатели исследования**

#### **Основной показатель исследования**

В плазме крови определяли содержание 5 белков: мозгового (BDNF) и глиального (GDNF) нейротрофических факторов, нейронспецифической энолазы (NSE), альфа-синуклеина и кальций-связывающего белка S100B, которые исходя из анализа литературных данных нам представлялись наиболее перспективными маркерами для лабораторной оценки состояния больных с синдромом наркотической зависимости.

#### **Дополнительные показатели исследования**

Не предусмотрены.

### **Методы измерения целевых показателей**

У лиц контрольной группы осуществляли однократный забор крови для проведения биохимических исследований на содержание белковых маркеров. Наблюдение за больными 2-й группы было разделено на 2 традиционных этапа: этап дезинтоксикационно-стабилизационного курса терапии (18–20 дней) и реабилитационно-противорецидивный этап (4–6 месяцев). В начале каждого этапа и по его окончании выполняли забор крови для лабораторных исследований. Таким образом, исследования содержания белковых маркеров в плазме крови больных выполняли 4 раза (рис. 1). Проведение дезинтоксикационно-стабилизационного курса терапии основывалось на коррекции психических расстройств, инфузионной детоксикационной терапии, применении гепатопротекторов и витаминотерапии. Реабилитация проводилась в 3 традиционных этапа: адаптационный, интеграционный и стабилизационный. Все больные, отобранные для проведения исследования, имели исходный средний реабилитационный потенциал. Проведение реабилитационного курса включало психотерапевтические и физиотерапевтические мероприятия, а также медикаментозную коррекцию. В зависимости от этапа и текущего состояния больные получали лекарственные средства из группы нейролептиков, антидепрессантов, блокаторов опиатных рецепторов, гепатопротекторов, ноотропов и витаминов.

В плазме крови определяли содержание 5 белков: мозгового (BDNF) и глиального (GDNF) нейротрофических факторов, нейронспецифической энолазы (NSE), альфа-синуклеина и кальций-связывающего белка S100B, которые исходя из анализа литературных данных нам представлялись наиболее перспективными маркерами для лабораторной оценки состояния больных с синдромом наркотической зависимости. Определение концентрации белков в биологической жидкости было основано на иммуноферментном методе, реализованном в наборах реагентов Cloud-Clone Corp. (США). Выполнение лабораторного этапа исследования осуществляли на базе кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России с использованием мультимодального планшетного ридера Fluostar Omega (BMG, Германия), вспомогательного лабораторного оборудования и программного обеспечения.

## Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Искажающими факторами, способными самостоятельно влиять на уровень определяемых белковых маркеров в сыворотке или плазме крови, прежде всего являются заболевания психиатрического профиля, органические поражения центральной нервной системы. Данные факторы были нивелированы на этапе формирования выборок за счет внесения их в состав критериев невключения. Также косвенным свидетельством отсутствия заметного влияния органических поражений центральной нервной системы может быть низкий уровень классических периферических маркеров поражения нервной ткани — белков S100 и NSE.

## Статистические процедуры

### Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

### Статистические методы

Статистический анализ данных был основан на расчете непараметрических критериев Манна — Уитни для сравнения показателей контрольной и опытной групп и критерия Вилкоксона для сравнения показателей одной группы, полученных на разных этапах наблюдения. Выбор критериев был обоснован сравнительно небольшим объемом выборок и отличием распределения показателей от нормального закона. В качестве уровня статистически значимой степени различий меж-

ду группами была принята вероятность ошибки гипотезы не более 5%. Проведение расчетов осуществляли с помощью программ StatPlus версия 7 (AnalystSoft Inc., США). В иллюстративном материале статьи данные представлены в виде медианного значения показателей, 1-го и 3-го квартилей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Формирование выборки исследования

Для проведения исследования были сформированы две группы (рис. 1). В основную группу (2-я группа) был включен 31 больной, но до конца наблюдения были доведены 18 больных с диагнозами «синдром зависимости от опиоидов» ( $n = 11$ ) или «синдром зависимости от психостимуляторов» ( $n = 7$ ). Больные выбывали из исследования по причине отказа от участия или отказа от прохождения реабилитационного курса, а также по причине рецидива заболевания, подтвержденного обнаружением психоактивных веществ в биологических жидкостях. Параллельно была набрана контрольная группа (1-я группа,  $n = 15$ ) здоровых испытуемых лиц, которые наблюдались в рамках профмедосмотров (рис. 1).

### Характеристики выборки (групп) исследования

Испытуемые лица, включенные в контрольную и опытную группы, были сопоставимы по полу (все мужчины) и возрасту. Возраст мужчин 1-й группы составлял 29 (25–32) лет, 2-й группы — 29 (26–32) лет.



Рис. 1. Блок-схема проведенного исследования.

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE).

Fig 1. Schematic diagram of the scientific layout.

Note: performed by the authors (according to STROBE recommendations).

## Основные результаты исследования

Проведенные исследования позволили выявить статистически значимые изменения трех белковых маркеров из пяти изученных на разных этапах наблюдения больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов относительно контрольных показателей, полученных при исследовании относительно здоровых добровольцев. Определение уровня мозгового нейротрофического фактора в плазме крови на этапе поступления больных 2-й группы в стационар показало сниженное значение данного показателя на 45% (рис. 2). Проведение курсов дезинтоксикационной и психофармакологической терапии способствовало поддержанию в крови более высокого уровня анализируемого нейротрофического фактора, соответствующего контрольным значениям показателя. Однако к окончанию реабилитационного курса наблюдалось снижение уровня данного показателя в 3,9 раза ниже контрольного показателя.

Определение содержания нейротрофического фактора глиальной клеточной линии показало противоположные описанным выше результатам для BDNF. Так, уже на этапе поступления в стационар в фазе обострения синдрома зависимости от опиоидов или психостимуляторов содержание GDNF в плазме крови превышало контрольные значения соответствующего параметра в 1,9 раза (рис. 3). Проведение курса лечения и реабилитации способствовало постепенному снижению уровня анализируемого белкового маркера до контрольных цифр уже к началу реабилитации с сохранением данной тенденции на протяжении всего периода наблюдений.

Определение содержания нейронспецифической энolahзы в плазме крови больных 2-й группы продемонстрировало низкий уровень данного показателя, сниженный

на 36% относительно контроля, а также отсутствие ответа на проведение дезинтоксикационно-стабилизационного курса лечения (рис. 4). Тем не менее к концу проведения реабилитационных мероприятий содержание нейронспецифической энolahзы увеличивалось до уровня контрольных значений аналогичного параметра.

Определение в плазме крови больных 2-й группы содержания альфа-синуклеина и кальций-связывающего белка S100B не выявило каких-либо статистически значимых различий от значений соответствующих параметров контрольной группы (14,0 (13,9–14,8) нг/мл S100B; 4,6 (4,3–4,9) нг/мл альфа-синуклеина). При этом не было выявлено каких-либо изменений ни в фазе обострения синдрома зависимости от наркотических веществ, ни в процессе проведения лечебных и реабилитационных мероприятий. Отсутствие резко увеличенного содержания в плазме крови белков S100B и NSE свидетельствует о низкой вероятности или выраженности цитолитического синдрома, характеризующегося разрушением клеток ЦНС.

## Дополнительные результаты исследования

Дополнительные результаты в ходе исследования не получены.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Определение уровня BDNF и NSE в плазме крови на этапе поступления больных 2-й группы в стационар показало сниженное значение данного показателя на 45 и 36% соответственно, а после реабилитационного курса наблюдалось сниженное значение уровня BDNF в 3,9 раза, но увеличение уровня энolahзы до контрольных значений. Содержание GDNF в плазме крови на этапе поступления в стационар превышало контрольные значения соответ-

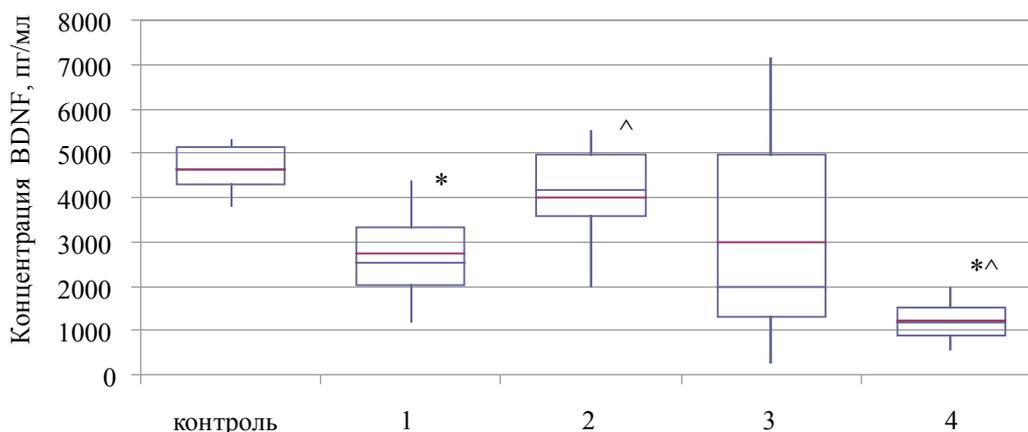


Рис. 2. Содержание мозгового нейротрофического фактора в плазме крови больных с синдромом зависимости от наркотических веществ (Me (Q1–Q3)).

Примечание: рисунок выполнен авторами; \* — статистически значимые различия между показателями контрольной и основной группы; ^ — статистически значимые различия от показателя предыдущего этапа наблюдения. Сокращения: BDNF — нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor).

Fig. 2. Brain-derived neurotrophic factor in plasma of patients with drug dependence syndrome (Me (Q1–Q3)).

Note: performed by the authors; \* — statistically significant differences between indicators of the control and main group; ^ — statistically significant differences from indicator of previous stage of observation. Abbreviations: BDNF is a brain-derived neurotrophic factor.

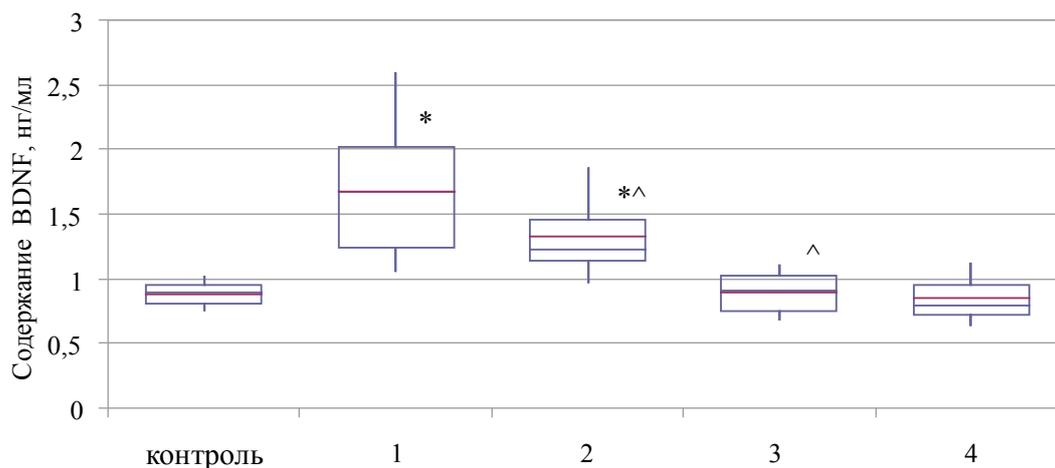


Рис. 3. Содержание глиального нейротрофического фактора в плазме крови больных с синдромом зависимости от наркотических веществ (Me (Q1–Q3)).

Примечание: рисунок выполнен авторами; \* — статистически значимые различия между показателями контрольной и основной группы; ^ — статистически значимые различия от показателя предыдущего этапа наблюдения. Сокращения: BDNF — нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor).

Fig. 3. Glial-derived neurotrophic factor in plasma of patients with drug dependence syndrome (Me (Q1–Q3)).

Note: performed by the authors; \* — statistically significant differences between indicators of the control and main group; ^ — statistically significant differences from indicator of previous stage of observation. Abbreviations: BDNF is a brain-derived neurotrophic factor.

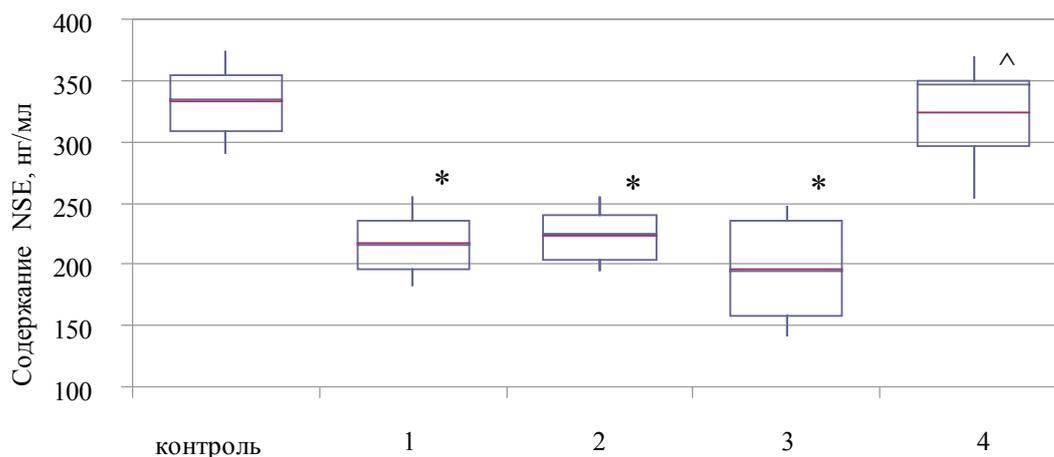


Рис. 4. Содержание нейронспецифической энлазы в плазме крови больных с синдромом зависимости от наркотических веществ (Me (Q1–Q3)).

Примечание: рисунок выполнен авторами; \* — статистически значимые различия между показателями контрольной и основной группы; ^ — статистически значимые различия от показателя предыдущего этапа наблюдения. Сокращения: NSE — нейронспецифическая энлаза (neuron-specific enolase).

Fig. 4. Neuron-specific enolase in plasma of patients with drug dependence syndrome (Me (Q1–Q3)).

Note: performed by the authors; \* — statistically significant differences between indicators of the control and main group; ^ — statistically significant differences from indicator of the previous stage of observation. Abbreviations: NSE is a neuron-specific enolase.

вующего параметра в 1,9 раза, однако в дальнейшем данный параметр быстро возвращался к нормальным значениям.

### Ограничения исследования

Результаты настоящего исследования были получены на небольших выборках пациентов. Для дальнейшего развития выполненной работы необходимо проведение исследования с большим объемом выборки, большей про-

должительностью и возможным разделением основной группы на подгруппы в зависимости от типа употребляемого психоактивного вещества.

### Интерпретация результатов исследования

Разнонаправленный характер изменений уровня нейротрофических факторов в плазме крови может свидетельствовать о специфическом влиянии наркотических веществ на метаболизм клеток нервной ткани. Более

низкий уровень мозгового нейротрофического фактора и нейронспецифической энolahзы может косвенно указывать на наличие дистрофических процессов, а также уменьшение общего количества и активности нейронов в ЦНС [28]. Уровень экспрессии и синтеза мозгового нейротрофического фактора связан с процессами нейрогенеза и нейропластичности [14]. В пользу предположения о снижении общего количества клеток также свидетельствует сохранение низкого содержания BDNF даже после полноценного реабилитационного периода, длительность которого составляла более 6 месяцев. Снижение содержания мозгового, на фоне увеличенного уровня глиального нейротрофического фактора можно также рассматривать как функциональные изменения, связанные с особенностями влияния наркотиков на нейромедиаторный обмен.

Считается, что BDNF связан с серотонинергической нейромедиаторной системой, тогда как GDNF считается преимущественно дофаминергическим [13]. Эти две нейромедиаторные системы находятся в антагонистических отношениях, что может характеризоваться разнонаправленными изменениями связанных с ними нейротрофических факторов. Нарушения медиаторного обмена, в частности усиление синтеза и секреции дофамина, снижение скорости его инактивации на ранних стадиях или адаптивное снижение образования катехоламинов, снижение количества их рецепторов в более поздние сроки, являются ведущими патобиохимическими механизмами формирования синдрома зависимости от наркотических веществ [27]. Активация системы вознаграждения сопровождается увеличением синтеза дофамина, снижение выброса дофамина характерно для развития абстинентного синдрома. Так, действие психоактивных веществ приводит к секреции дополнительных порций дофамина из крупных пузырьков синапса, некоторые наркотические вещества непосредственно стимулируют постсинаптические дофаминовые рецепторы. Это действие может сопровождаться положительно окрашенными эмоциональными переживаниями и развитием галлюцинаций. Свободный дофамин быстро инактивируется по одному из механизмов, включая работу моноаминоксидазы, или возвращается в депо. На фоне увеличения выброса дофамина развивается компенсаторное снижение чувствительности рецепторного аппарата.

Регулярное поступление наркотиков в организм человека приводит истощению запасов нейромедиатора, что на фоне стимуляции «нормальной» интенсивности сопровождается недостаточной реакцией системы подкрепления. Это сопровождается ухудшением настроения, ощущением слабости, утомляемостью, эмоциональным дискомфортом, депрессивными расстройствами. Возникает желание приема очередной дозы наркотического вещества для купирования вышеописанных расстройств. Действительно, введение в этих условиях наркотика сти-

мулирует выброс дофамина из депо, что временно нивелирует его относительный дефицит в синаптической щели и нормализует деятельность лимбических структур мозга. Формируется «порочный круг», который лежит в основе развития психической зависимости от психоактивных веществ. Определение уровня дофамина в сыворотке крови может дать ценную диагностическую информацию [16]. Увеличенные значения концентрации дофамина характерны для абстинентного синдрома, а также для начального периода ремиссии. Прогрессирование ремиссии, однако, характеризуется снижением уровня дофамина в крови. Поддержание в головном мозге низкой концентрации дофамина может быть основой сохранения патологического влечения к наркотикам и формирования в последующем рецидивов заболевания [27].

Полученные в исследовании данные изменения уровня мозгового нейротрофического фактора, особенно в конце реабилитационного периода, в целом согласуются с описанными в литературе изменениями уровня дофамина в периоде ремиссии. Это также косвенно подтверждает предположения о причинах разнонаправленных изменений белков BDNF и GDNF. Однако в лабораторной диагностике предпочтительнее может оказаться определение более стабильных белковых маркеров, чем быстро инактивируемых биогенных аминов. Также полученные данные подтверждают, что даже после полноценного реабилитационного курса сохраняется высокий риск формирования рецидивов, обусловленный относительно низкой активностью дофаминергической системы, что было опосредовано низким уровнем BDNF.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, были получены данные, свидетельствующие о наличии изменений некоторых белковых маркеров (BDNF, GDNF, NSE) в плазме крови больных с синдромом зависимости от опиоидов или психостимуляторов как в фазе обострения, так и в процессе лечения и реабилитации. Реабилитационный период характеризовался сравнительно быстрой нормализацией уровня GDNF и NSE, однако уровень BDNF, несмотря на успешное проведение всего терапевтического курса, в течение минимум 6 месяцев оставался сниженным, что может указывать на наличие изменений необратимого характера в ЦНС больных, злоупотребляющих веществами, относящимися к группе наркотиков. Кроме того, учитывая известную связь BDNF с дофаминергической нейромедиаторной системой, низкий уровень анализируемого белка может свидетельствовать о сохранении дефицита дофамина даже по окончании реабилитационного периода и существовании высокого риска рецидивов заболевания. Определение данных белковых маркеров может потенциально использоваться для лабораторного мониторинга эффективности терапевтических и реабилитационных мероприятий наркопатологии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Брюн Е.А., Агибалова Т.В., Бедина И.А., Бузик О.Ж., Винникова М.А., Кошкина Е.А., Михайлов М.А., Надеждин А.В., Поплевченков К.Н., Тетенюва Е.Ю. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ. Синдром зависимости от психоактивных веществ. Клинические рекомендации. Проект. *Наркология*. 2019; 18(2): 3–59. DOI: 10.25557/1682-8313.2019.01.03.3-59
2. Врун Е.А., Agibalova T.V., Bedina I.A., Buzik O.Zh., Vinnikova M.A., Koshkina E.A., Mikhailov V.A., Nadezhdin A.V., Poplevchenkov K.N., Tetenova E.Yu. Mental and behavioral disorders caused by the use of psychoactive substances. The syndrome of addiction to psychoactive substances. Clinical guidelines. Project. *Narcology*. 2019; 18(2): 3–59 (In Russ.). DOI: 10.25557/1682-8313.2019.01.03.3-59
3. Винникова М.А., Ежкова Е.В., Булатова Р.А. Терапевтические стратегии модификационной профилактики при синдроме зависимости, вызванном сочетанным употреблением психоактивных веществ: обзор данных литературы. *Профилактическая медицина*. 2018; 21(2): 61–67. DOI: 10.17116/profmed201821261-67
4. Vinnikova MA, Ezhkova EV, Bulatova RA. Therapeutic strategies for modification prevention in polydrug abuse: a review of literature data. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2018; 21(2): 61–67 (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed201821261-67
5. Ветрова М.В., Палаткин В.Я., Проценко Е.А., Боровская В.Г., Ирхина М.Д., Белова О.Г., Тюсова О.В., Блохина Е.А., Бушара Н.М., Ярославцева Т.С., Холодная А.Н., Лиюзнов Д.А., Крупицкий Е.М., Звартау Э.Э. Гормональные биомаркеры стресса и когнитивные функции больных ВИЧ-инфекцией с опиоидной зависимостью. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2022; 11(3): 112–119. DOI: 10.33029/2305-3496-2022-11-3-112-119
6. Vetrova M.V., Palatkin V.Ya., Protsenko E.A., Borovskaya V.G., Irkhina M.D., Belova O.G., Toussova O.V., Blokhina E.A., Bushara N.M., Yaroslavtseva T.S., Kholodnaia A.N., Lioznov D.A., Krupitsky E.M., Zvartau E.E. Stress hormone biomarkers and cognitive functions among HIV-positive patients with opioid use disorder. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2022; 11(3): 112–119 (In Russ.). DOI: 10.33029/2305-3496-2022-11-3-112-119
7. Crist R.C., Reiner B.C., Berrettini W.H. A review of opioid addiction genetics. *Curr. Opin. Psychol.* 2019; 27: 31–35. DOI: 10.1016/j.copsyc.2018.07.014
8. Svidlov A., Drobotenko M., Basov A., Gerasimenko E., Malyshko V., Elkina A., Baryshev M., Dzhimak S. DNA Dynamics under Periodic Force Effects. *Int. J. Mol. Sci.* 2021 Jul 23; 22(15): 7873. DOI: 10.3390/ijms22157873. PMID: 34360636; PMCID: PMC8345943
9. Zhang Z., Wu H., Peng Q., Xie Z., Chen F., Ma Y., Zhang Y., Zhou Y., Yang J., Chen C., Li S., Zhang Y., Tian W., Wang Y., Xu Y., Luo H., Zhu M., Kuang Y.Q., Yu J., Wang K. Integration of Molecular Inflammatory Interactome Analyses Reveals Dynamics of Circulating Cytokines and Extracellular Vesicle Long Non-Coding RNAs and mRNAs in Heroin Addicts During Acute and Protracted Withdrawal. *Front. Immunol.* 2021; 12: 730300. DOI: 10.3389/fimmu.2021.730300
10. Levchenko A., Malov S., Antonik A., Protsvetkina A., Rybakova K.V., Kanapin A., Yakovlev A.N., Nenasteva A.Y., Nikolishin A.E., Cherkasov N., Chuprova N.A., Blagonravova A.S., Sergeeva A.V., Zhilyaeva T.V., Denisenko M.K., Gainetdinov R.R., Kibitov A.O., Krupitsky E.M. A Genome-Wide Association Study Reveals a BDNF-Centered Molecular Network Associated with Alcohol Dependence and Related Clinical Measures. *Biomedicines*. 2022; 10(12): 3007. DOI: 10.3390/biomedicines10123007
11. Xu X., Ji H., Liu G., Wang Q., Liu H., Shen W., Li L., Xie X., Zhou W., Duan S. A significant association between BDNF promoter methylation and the risk of drug addiction. *Gene*. 2016; 584(1): 54–59. DOI: 10.1016/j.gene.2016.03.010
12. Bakhtazad A., Vousooghi N., Garmabi B., Zarrindast M.R. Evaluation of CART peptide level in rat plasma and CSF: Possible role as a biomarker in opioid addiction. *Peptides*. 2016; 84: 1–6. DOI: 10.1016/j.peptides.2016.06.010
13. Moeini M., Esmail N., Mokhtari H.R., Eskandari N., Banafshe H.R. Neuro-Immuno-Endocrine Interactions in Early Life Stress and Heroin Withdrawal Timeline. *Eur. Addict. Res.* 2020; 26(1): 28–39. DOI: 10.1159/000503880
14. Gupta R., Kaiser B., He L., Hiekkalinna T.S., Zheutlin A.B., Therman S., Ollikainen M., Ripatti S., Perola M., Salomaa V., Milani L., Cannon T.D., Madden PAF, Korhonen T., Kaprio J., Loukola A. Neuregulin signaling pathway in smoking behavior. *Transl. Psychiatry*. 2017; 7(8): e1212. DOI: 10.1038/tp.2017.183
15. Быков И.М., Попов К.А., Любченко Д.А., Попова М.А., Сафронова Е.Е., Сторожук А.П., Федотова Е.Е. Изменение содержания белковых маркеров поражения нервной ткани у больных с синдромом зависимости от психоактивных веществ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021; 16(3): 277–280. DOI: 10.14300/mnnc.2021.16065
16. Bykov I.M., Popov K.A., Lubchenko D.A., Popova M.A., Safronova E.E., Storozhuk A.P., Fedotova E.E. Changes in the content of protein markers referring to the nervous tissue damage in patients with psychoactive substance dependence syndrome. *Medical News of North Caucasus*. 2021; 16(3): 277–280 (In Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2021.16065
17. Clergue-Duval V., Vrillon A., Jeanblanc J., Questel F., Azuar J., Fouquet G., Mouton-Liger F., Rollet D., Hispard E., Bouaziz-Amar E., Bloch V., Dereux A., Cognat E., Marie-Claire C., Laplanche J.L., Bellivier F., Paquet C., Naassila M., Vorspan F. Plasma tau, NFL, GFAP and UCHL1 as candidate biomarkers of alcohol withdrawal-associated brain damage: A pilot study. *Addict. Biol.* 2022; 27(6): e13232. DOI: 10.1111/adb.13232
18. Zhang J., Zhang X., Su H., Tao J., Xie Y., Han B., Lu Y., Wei Y., Sun H., Wang Y., Wu W., Zou S., Liang H., Zoghbi A.W., Tang W., He J. Increased serum brain-derived neurotrophic factor levels during opiate withdrawal. *Neurosci. Lett.* 2014; 571: 61–65. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.04.048
19. Попова Н.К., Ильчибаева Т.В., Науменко В.С. Нейротрофические факторы (BDNF, GDNF) и серотонинергическая система мозга. *Биохимия*. 2017; 82(3): 449–459. DOI: 10.1134/S0006297917030099
20. Popova N.K., Ilchibaeva T.V., Naumenko V.S. Neurotrophic factors (BDNF and GDNF) and the serotonergic system of the brain. *Biochemistry (Moscow)*. 2017; 82(3): 308–317 (In Russ.). DOI: 10.1134/S0006297917030099
21. Douma E.H., de Kloet E.R. Stress-induced plasticity and functioning of ventral tegmental dopamine neurons. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2020; 108: 48–77. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.10.015
22. Поплевченков К.Н., Агибалова Т.В., Застрожин М.С., Бузик О.Ж. Полиморфизм гена нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) у пациентов с зависимостью от психостимуляторов. *Наркология*. 2021; 20(1): 32–38. DOI: 10.25557/1682-8313.2021.01.32-38
23. Poplevchenkov K.N., Agibalova T.V., Zastrozhin M.S., Buzik O.Zh. Brain neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphism in patients with addiction of psychostimulants. *Narcology*. 2021; 20(1): 32–38 (In Russ.). DOI: 10.25557/1682-8313.2021.01.32-38
24. Liu D., Tang Q.Q., Yin C., Song Y., Liu Y., Yang J.X., Liu H., Zhang Y.M., Wu S.Y., Song Y., Juarez B., Ding H.L., Han M.H., Zhang H., Cao J.L. Brain-derived neurotrophic factor-mediated projection-specific regulation of depressive-like and nociceptive behaviors in the mesolimbic reward circuitry. *Pain*. 2018; 159(1): 175. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001083
25. Швайковская А.А., Жанаева С.Я., Евсюкова А.В., Тихонова М.А., Даниленко К.В., Афтanas Л.И. Нейротрофический фактор мозга (BDNF) и его диагностическая значимость при измерении в крови: аналитический обзор. *Якутский медицинский журнал*. 2020; 3(71): 105–110. DOI: 10.25789/YMJ.2020.71.27
26. Shvaikovskaya A.A., Zhanaeva S.Y., Evsyukova A.V., Tikhonova M.A., Danilenko K.V., Aftanas L.I. Brain neurotrophic factor (BDNF) and its diagnostic significance when measured in blood: analytical review. *Yakut Medical Journal*. 2020; 3(71): 105–110 (In Russ.). DOI: 10.25789/YMJ.2020.71.27
27. Li X., Wolf M.E. Multiple faces of BDNF in cocaine addiction. *Behav. Brain. Res.* 2015; 279: 240–254. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.11.018
28. Pitts E.G., Taylor J.R., Gourley S.L. Prefrontal cortical BDNF: A regulatory key in cocaine- and food-reinforced behaviors. *Neurobiol. Dis.* 2016; 91: 326–335. DOI: 10.1016/j.nbd.2016.02.021
29. Ornell F., Hansen F., Schuch F.B., Pezzini Rebelatto F., Tavares A.L., Scherer J.N., Valerio A.G., Pechansky F., Paim Kessler F.H., von Diemen L. Brain-derived neurotrophic factor in substance use disorders:

- A systematic review and meta-analysis. *Drug. Alcohol. Depend.* 2018; 193: 91–103. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2018.08.036
23. Girard M., Carrier P., Loustaud-Ratti V., Nubukpo P. BDNF levels and liver stiffness in subjects with alcohol use disorder: Evaluation after alcohol withdrawal. *Am. J. Drug. Alcohol. Abuse.* 2021; 47(2): 191–198. DOI: 10.1080/00952990.2020.1833211
  24. Köhler S., Klimke S., Hellweg R., Lang U.E. Serum brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor concentrations change after alcohol withdrawal: preliminary data of a case-control comparison. *Eur. Addict. Res.* 2013;19(2): 98–104. DOI: 10.1159/000342334
  25. Ren W., Tao J., Wei Y., Su H., Zhang J., Xie Y., Guo J., Zhang X., Zhang H., He J. Time-Dependent Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Decline During Methamphetamine Withdrawal. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(5): e2604. DOI: 10.1097/MD.0000000000002604
  26. Абрамец И.И., Кузнецов Ю.В., Евдокимов Д.В., Зайка Т.О. Анализ нейрофизиологических и нейрохимических механизмов субсиндромов поведенческого депрессивного синдрома. *Университетская клиника*. 2019; 2(31): 66–79. DOI: 10.26435/UC.V012(31).303
  27. Uhl G.R., Koob G.F., Cable J. The neurobiology of addiction. *Ann. NY Acad. Sci.* 2019; 1451(1): 5–28. DOI: 10.1111/nyas.13989
  28. Geoffroy H., Noble F. BDNF During Withdrawal. *Vitam. Horm.* 2017; 104: 475–496. DOI: 10.1016/bs.vh.2016.10.009

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Быков Илья Михайлович** — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Иля М. Вukov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-1787-0040>

**Любченко Дмитрий Александрович** — кандидат медицинских наук; доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Dmitry A. Lubchenko** — Cand. Sci. (Med.); Assoc. Prof., Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9207-4546>

**Попов Константин Андреевич** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Konstantin A. Popov** — Cand. Sci. (Med.); Assoc. Prof., Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-3649-1361>

**Столярова Анжела Николаевна** — ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский

университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Angela N. Stolyarova** — Research Assistant, Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-5817-130X>

**Попова Муля Андреевна** — врач психиатр-нарколог диспансерно-поликлинического отделения № 1 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Наркологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

**Мунья А. Попова** — Psychiatrist-Narcologist, Dispensary-Polyclinic Unit No. 1, Narcological Dispensary, Krasnodar Krai.

<https://orcid.org/0000-0001-8206-6043>

**Цымбалов Олег Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Oleg V. Tsybalov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgical Dentistry, Oral and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-6203-9272>

**Есауленко Елена Евгеньевна** — доктор биологических наук, доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Elena E. Esaulenko** — Dr. Sci. (Biology), Assoc. Prof., Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9386-8049>