

<https://doi.org/10.35401/2500-0268-2020-20-4-20-26>



© И.М. Быков<sup>1\*</sup>, Д.А. Любченко<sup>1</sup>, К.А. Попов<sup>1</sup>, Я.Е. Денисова<sup>1</sup>,  
А.Н. Столярова<sup>1</sup>, М.А. Попова<sup>2</sup>

## МАРКЕРЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОПИОИДОВ И ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ

<sup>1</sup> Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

<sup>2</sup> Наркологический диспансер, Краснодар, Россия

✉ \*И.М. Быков, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. М. Седина, 4, [ilya.bh@mail.ru](mailto:ilya.bh@mail.ru)

Поступила в редакцию 7 августа 2020 г. Исправлена 16 августа 2020 г. Принята к печати 17 августа 2020 г.

<b>Актуальность</b>	Данные клинических исследований позволяют утверждать о существенной роли свободнорадикальных процессов в патогенезе синдрома наркотической зависимости. При этом вопрос использования маркеров окислительного стресса в лабораторном мониторинге и прогнозировании наркопатологии раскрыт недостаточно.
<b>Цель</b>	Характеристика изменений перспективных маркеров окислительного стресса у пациентов с синдромом зависимости от опиоидов и психостимуляторов.
<b>Материал и методы</b>	Исследование проведено на трех группах испытуемых лиц мужского пола 23–35 лет: относительно здоровые лица (n = 20), пациенты с синдромом зависимости от опиоидов (n = 20) и психостимуляторов (n = 20). Изучена динамика маркеров окислительного стресса в процессе стационарной терапии синдрома зависимости, направленной на коррекцию основных психических нарушений и дезинтоксикацию.
<b>Результаты</b>	Значения антиоксидантной активности и тиоловых групп плазмы крови не отличались у пациентов с зависимостью от разных наркотических веществ и на протяжении всего исследования были на 20–30% ниже аналогичных показателей участников контрольной группы. Характер изменений показателей эритроцитарной взвеси был не таким однозначным. Для пациентов с синдромом зависимости от опиоидов было характерно увеличенное на 91% содержание ТБК- (тиобарбитуровой кислоты) реактивных продуктов на фоне незначительно измененного состояния показателей системы глутатиона. В эритроцитах пациентов с синдромом зависимости от психостимуляторов был сравнительно невысокий уровень содержания продуктов окислительных модификаций биомолекул – на 52% выше аналогичных значений у пациентов контрольной группы. В процессе терапии он снижался, однако были определены сниженная концентрация глутатиона на 33% и дисбаланс ферментов его метаболизма.
<b>Заключение</b>	Течение синдрома зависимости от опиоидов характеризуется выраженной интенсификацией свободнорадикальных процессов, тогда как зависимости от психостимуляторов свойственны более значительные изменения системы антиоксидантной защиты. Поэтому в первом случае наиболее оправдано проведение лабораторной оценки маркеров окислительных повреждений, а во втором целесообразно дополнительно определить маркеры состояния отдельных звеньев антиоксидантной системы.
<b>Ключевые слова:</b>	окислительный стресс, лабораторные маркеры, антиоксидантная система, наркотическая зависимость, опиоиды, психостимуляторы.
<b>Цитировать:</b>	Быков И.М., Любченко Д.А., Попов К.А., Денисова Я.Е., Столярова А.Н., Попова М.А. Маркеры окислительного стресса у пациентов с синдромом зависимости от опиоидов и психостимуляторов. <i>Инновационная медицина Кубани</i> . 2020;(4):20–26. <a href="https://doi.org/10.35401/2500-0268-2020-20-4-20-26">https://doi.org/10.35401/2500-0268-2020-20-4-20-26</a>

© Iliya M. Bykov<sup>1\*</sup>, Dmitry A. Lubchenko<sup>1</sup>, Konstantin A. Popov<sup>1</sup>, Yana Ye. Denisova<sup>1</sup>,  
Anzhela N. Stolyarova<sup>1</sup>, Munya A. Popova<sup>2</sup>

## OXIDATIVE STRESS MARKERS IN PATIENTS SUFFERING FROM OPIOID AND PSYCHOSTIMULANT DEPENDENCE SYNDROME

<sup>1</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

<sup>2</sup> Drug Abuse Clinic of Health, Krasnodar, Russian Federation

✉ \*Iliya M. Bykov, Kuban State Medical University, ul. M. Sedina, 4, Krasnodar, 350063, [ilya.bh@mail.ru](mailto:ilya.bh@mail.ru)

Received: 7 August 2020. Received in revised form: 16 August 2020. Accepted: 17 August 2020.

<b>Background</b>	The available data from clinical studies suggest the essential role of free radical processes in the pathogenesis of drug dependence syndrome. At the same time, there is a limited understanding of using markers of oxidative stress in laboratory monitoring and prediction of drug pathology.
<b>Objective</b>	To characterize changes in promising indicators of oxidative stress in patients with psychostimulant and opioid dependence syndrome.



Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License.

<b>Material and Methods</b>	The total study population was divided into three groups of men aged 23–35: healthy controls (n = 20), patients with the opioid (n = 20) and psychostimulant (n = 20) dependence syndrome. Patients were analyzed for the oxidative stress markers while being in therapy for addiction syndrome aimed at treating mental disorders and detoxification.
<b>Results</b>	The study of antioxidant activity and blood plasma thiol groups did not reveal any significant differences between patients suffering from opioid and psychostimulant addiction. The values of the parameters mentioned above were maintained by 20–30% lower than the control indices throughout the entire study. The nature of changes in erythrocyte suspension parameters was not so unambiguous. Thus, patients with opioid dependence syndrome were characterized by a 91% increase in thiobarbituric acid (TBA)-reactive materials in the setting of a slightly altered state of the glutathione system parameters. Psychostimulant dependent patients revealed relatively low level of the products of biomolecule oxidative modifications in the erythrocytes that is 52% higher compared to the control values. It decreased during the therapy, but glutathione concentration reduction by 33% and an imbalance of glutathione metabolism were determined.
<b>Conclusion</b>	The course of the opioid dependence syndrome is characterized by a pronounced intensification of free radical processes while the common trait for psychostimulant abusers is significant changes in the antioxidant defense system. Therefore, in the first case, it is most justified to conduct a laboratory assessment of indicators of oxidative damage, and in the second one, it is also advisable to determine the markers of the state of individual links of the antioxidant system.
<b>Keywords:</b>	oxidative stress, laboratory markers, antioxidant system, drug abuse, opioids, psychostimulants.
<b>Cite this article as:</b>	Bykov I.M., Lubchenko D.A., Popov K.A., Denisova Ya.Ye., Stolyarova A.N., Popova M.A. Oxidative stress markers in patients suffering from opioid and psychostimulant dependence syndrome. <i>Innovative Medicine of Kuban</i> . 2020;(4):20–26. <a href="https://doi.org/10.35401/2500-0268-2020-20-4-20-26">https://doi.org/10.35401/2500-0268-2020-20-4-20-26</a>

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в мире, и в частности в Российской Федерации, продолжает распространяться патология, связанная с употреблением психоактивных веществ [1–3]. В глобальном масштабе объем употребления наркотических веществ остается высоким. По данным Управления ООН по наркотикам и преступности (United Nations Office on Drugs and Crime), в 2010 г. запрещенные вещества хотя бы раз попробовали около 272 млн чел., ежегодно около 200 тыс. чел. умирают от причин, связанных с употреблением наркотиков [4]. Интенсифицируются процессы разработки и распространения новых синтетических препаратов, регулирование потребления которых пока достаточно затруднено [5].

В Краснодарском крае с 2000 г. наблюдается снижение показателей заболеваемости, обусловленной приемом наркотических средств. Между тем имеются данные об изменении структуры наркопатологии: к 2018 г. на первое место в структуре впервые регистрируемой заболеваемости наркоманией в Краснодарском крае вышла зависимость от психостимуляторов (28,5%), по-прежнему высока доля опиатной наркотической зависимости (27,8%) [6]. Динамичность структуры заболеваемости, обусловленной употреблением наркотических веществ, свидетельствует о необходимости разностороннего исследования особенностей патологической зависимости от разных групп наркотических веществ с описанием методов лабораторной диагностики и обоснованием подходов к метаболической терапии.

Склонность к зависимости от определенных наркотических веществ можно оценить по определенным биохимическим маркерам, включая метаболиты

наркотических веществ или продукты измененного метаболизма организма человека. Оценка таких маркеров может позволить делать определенные прогнозы и проводить профилактические мероприятия, что в целом направлено на борьбу с распространенностью наркомании. Все биомаркеры можно классифицировать по трем категориям: сами наркотические вещества или продукты их метаболизма, маркеры биохимического ответа на развитие синдрома зависимости, генетические и эпигенетические биомаркеры, предполагающие предрасположенность к развитию зависимости [7]. Одними из наиболее перспективных маркеров являются показатели интенсивности воспалительного процесса и индикаторы повреждения сосудов [8], среди которых выделяют маркеры окислительного стресса. К последним относят широкий спектр показателей, характеризующих интенсивность свободнорадикальных процессов и накопления продуктов окислительных модификаций биомолекул, а также параметры состояния системы антиоксидантной защиты.

Наиболее широко используемым маркером является малоновый диальдегид (МДА), изменения концентрации которого описаны в том числе для депрессивных расстройств. Установлено, что концентрация МДА в сыворотке крови лиц, злоупотребляющих метамфетамином (группа психостимуляторов), значительно выше нормального уровня и сохраняется таковой в течение двух недель после отмены [9]. Кроме того, в исследованиях показано, что увеличенный уровень МДА в сыворотке связан с более высоким риском развития депрессии, диагностируемой на основе шкалы депрессии Бека (the Beck Depression Inventory 13), на фоне развития синдрома

отмены при употреблении метамфетамина. В группе испытуемых лиц с синдромом зависимости от метамфетамина и депрессией на фоне синдрома отмены концентрация МДА составляла 3,42 нмоль/мл, а у пациентов без депрессии – 2,43 нмоль/мл ( $p < 0,001$ ) [10]. Результаты работы позволили сделать вывод о перспективе поиска лабораторных критериев для прогнозирования характера течения синдрома наркотической зависимости. В экспериментальных условиях показано, что введение опиоидного анальгетика трамадола в дозировке 20 мг/кг/сут в течение 30 дней мышам приводит к увеличению содержания в крови ТБК- (тиобарбитуровой кислоты) реактивных продуктов (к которым относится и МДА) на 46%, продукции NO на 77% и активности NO-синтазы в 2,1 раза на фоне снижения уровня небелковых тиоловых групп на 20% [11]. Авторы данной работы, опираясь на собственные данные и литературный обзор, считают, что нейротоксичность трамадола опосредована оксидативным стрессом. Наличие связи между хроническим употреблением опиоидов и окислительным стрессом указывается в работах [12, 13], в которых, в частности, показаны развитие митохондриальной дисфункции, увеличение в митохондриях мозга мышей продукции активных форм кислорода, продуктов перекисного окисления липидов и содержания карбонильных остатков белков параллельно снижению концентрации глутатиона. Кроме индукции прооксидантных факторов, опиоиды подавляют экспрессию ферментов антиоксидантной защиты в головном мозге [14]. В целом аналогичные данные получены в экспериментальных исследованиях, посвященных влиянию психостимуляторов [15].

Таким образом, большинство подобных исследований выполнено в экспериментальных условиях, однако и имеющихся данных клинических исследований достаточно, чтобы утверждать о существенной роли окислительного стресса в патогенезе синдрома наркотической зависимости. При этом вопрос использования маркеров активности свободнорадикальных процессов и функционального состояния системы антиоксидантной защиты в лабораторном мониторинге и прогнозировании наркопатологии раскрыт неполно.

### **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ –**

характеристика изменений перспективных маркеров окислительного стресса у пациентов с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Исследование проведено с участием 60 испытуемых лиц мужского пола 23–35 лет, включая 20 относительно здоровых добровольцев, составивших контрольную группу (1-я группа), 20 пациентов с синдромом зависимости от опиоидов (2-я группа)

и 20 пациентов с синдромом зависимости от психостимуляторов (3-я группа). Пациенты проходили наблюдение и лечение на базе ГБУЗ «Наркологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Употребление веществ, относящихся к определенной группе, было подтверждено химикотоксикологическими анализами. Исследование было проведено в 2018–2020 гг. в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (64<sup>th</sup> WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013), Федеральном законе Российской Федерации № 323-ФЗ (от 21.11.2011) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», и было одобрено независимым этическим комитетом при ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 58 от 11.12.2017). Все испытуемые лица перед включением в исследование подписывали добровольное информированное согласие.

У испытуемых лиц 1-й группы производили забор крови однократно, во 2-й и 3-й группах производили четырехкратный забор крови – в 1-е сутки поступления в стационар, на 5–6-е и 10–11-е сутки лечения, а также на 15–19-е сутки, накануне выписки из лечебно-профилактического учреждения. В крови всех испытуемых определяли расширенный спектр маркеров, характеризующих интенсивность свободнорадикальных процессов и функциональное состояние системы антиоксидантной защиты. В плазме крови выявляли общую антиоксидантную активность железо-восстанавливающим методом, предполагающим прямо пропорциональное соотношение между содержанием антиоксидантов с восстановительными свойствами в биожидкости и накоплением двухвалентного железа, дающего образование окрашенного комплекса с 2,2'-дипиридилем в реакционной смеси. Похожая методика может быть также реализована с использованием наборов реагентов (например, CUPRAC Antioxidant Capacity Assay, G-Biosciences) в условиях клинико-диагностических лабораторий, в чем, по нашему мнению, состоит одно из ее преимуществ. Также в плазме крови определяли уровень тиоловых групп по методике, основанной на реакции SH-групп разных соединений с дитиобиснитробензойной кислотой. Данная методика также широко известна, что позволяет сравнивать полученные другими авторами результаты [16]. В эритроцитарной взвеси определяли содержание восстановленного глутатиона также по методике, основанной на реакции тиольной группы остатка цистеина с дитиобиснитробензойной кислотой, но после депротенизации сульфосалициловой кислотой. Считается, что более 90% всех внутриклеточных SH-групп принадлежит восстановленной форме глутатиона. В гемолизате эритроцитов определяли активность

ферментов: супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза. Кроме того, в эритроцитарной взвеси определяли содержание ТБК-реактивных продуктов, представляющих собирательное понятие, включающее малоновый диальдегид в качестве ключевого компонента [17]. Таким образом, в результате была исследована динамика изменений маркеров окислительного стресса в процессе стационарной терапии синдрома зависимости, направленной на коррекцию основных психических нарушений и дезинтоксикацию.

Статистический анализ был проведен с использованием программы AnalystSoft Inc., StatPlus, версия 7. Проведение исследования включало оценку характера распределения полученных выборок показателей по критерию Шапиро – Уилка с оценкой значимости различий между показателями 1, 2 и 3-й групп с использованием непараметрического критерия Краскела – Уоллиса и последующим (при наличии статистически значимых различий,  $p < 0,05$ ) попарным сравнением с помощью критерия Манна – Уитни. Наличие различий между показателями на разных этапах исследования оценивали с использованием непараметрического критерия Уилкоксона для зависимых групп. Различия также считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ . На графиках показатели изображены с учетом указания медианы (Me) и квартилей (Q1 и Q3) в виде планок погрешностей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных данных показал в первую очередь развитие дисбаланса прооксидантно-антиоксидантной системы, характеризующегося снижением уровня общей антиоксидантной активности плазмы крови в среднем на 30% и увеличением содержания продуктов окислительных модификаций биомолекул, выражаемых уровнем тиобарбитурового числа (ТБЧ). При этом общая антиоксидантная активность поддерживалась на протяжении всего исследования на одном уровне без статистически значимых изменений как между показателями в разные сутки лечения, так и между параметрами 2-й и 3-й групп.

На рисунке 1 можно заметить практически полное совпадение кривых динамики изменения анализируемого показателя. В данном случае на рисунке нами не были представлены планки погрешностей, отражающие разброс между 1-м и 3-м квартилями выборки. Содержание ТБК-реактивных продуктов изменялось в процессе проведения терапии, также были выявлены отличия между значениями соответствующих показателей у пациентов 2-й и 3-й групп. Более высокие значения ТБЧ были характерны для пациентов с синдромом зависимости от опиоидов. В их эритроцитарной взвеси данный параметр был увеличен на этапе поступления в стационар на 91% и в дальней-

шем поддерживался на таком же уровне. У пациентов с синдромом зависимости от психостимуляторов в 1-е сутки исследования уровень ТБЧ превышал контрольные значения в среднем на 52%, в дальнейшем была отмечена динамика небольшого его снижения. Однако и на момент выписки пациентов 3-й группы уровень содержания продуктов окислительных модификаций биомолекул превышал значения аналогичного показателя 1-й группы на 25%.

Учитывая, что ТБК-реактивные продукты представляют собой собирательное понятие, включающее в качестве основного компонента МДА, полученные данные подтвердили выводы, полученные ранее другими авторами, о повышенной концентрации МДА у пациентов с наркопатологией, сохраняющейся на протяжении как минимум двух недель. Однако отличия между уровнем ТБЧ у пациентов 2-й и 3-й групп, а также позитивная динамика показателя в случае пациентов с синдромом зависимости от психости-

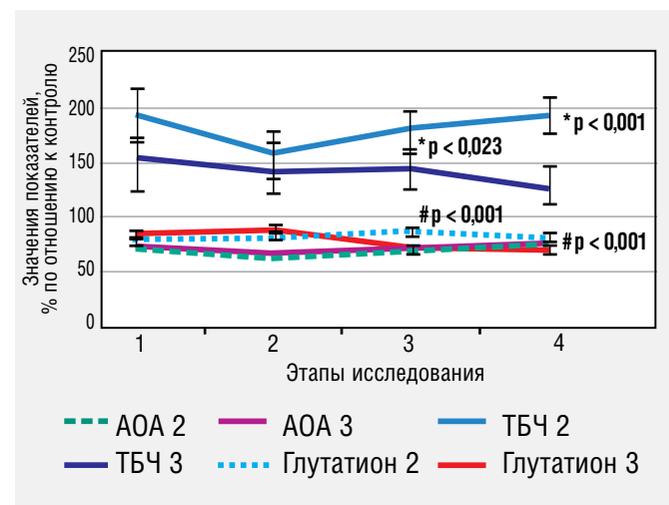


Рисунок 1. Изменения общей антиоксидантной активности, тиобарбитурового числа и концентрации глутатиона у пациентов с синдромом зависимости от опиоидов и психостимуляторов (Me (Q1/Q3))

Figure 1. Changes in general antioxidant activity, thiobarbituric acid value and glutathione concentration in patients suffering from opioid and psychostimulant dependence syndrome (Me (Q1/Q3))

Примечания. AOA – антиоксидантная активность, ТБЧ – тиобарбитуровое число; значения показателей контрольной группы: AOA 1,20 (1,08/1,32) мМ вит. С, ТБЧ 8,5 (6,4/10,7) усл. ед., концентрация глутатиона 2,42 (2,36/2,52) мкмоль/мл; \* статистически значимые отличия между уровнем ТБЧ у пациентов 2-й и 3-й групп; # – статистически значимые отличия между концентрацией глутатиона у пациентов 2-й и 3-й групп.

Notes. AOA (AO) – antioxidant activity, ТБЧ (TAC) thiobarbituric acid value; control group values: AO 1.20 (1.08/1.32) mM vit. C, TAC 8.5 (6.4/10.7), glutathione concentration 2.42 (2.36/2.52) mmol/L; \* statistically significant difference in thiobarbituric acid values in patients of group 2 and group 3; # – statistically significant difference in glutathione concentration in patients of group 2 and group 3.

муляторов свидетельствуют в пользу дифференцированного подхода к оценке данного лабораторного маркера у пациентов наркологического профиля. Более стабильные значения были характерны для общей антиоксидантной активности. Кроме того, данный показатель является более универсальным, поскольку изменения у пациентов с синдромом зависимости от разных групп наркотических веществ не отличаются друг от друга. Вместе с тем отсутствие динамики данного параметра может указывать на затруднения использования его в лабораторном мониторинге и прогнозировании. Концентрация восстановленной формы глутатиона в эритроцитарной взвеси была снижена на 19–20% в 1-е сутки исследования, далее в биожидкости пациентов с синдромом зависимости от опиоидов анализируемый показатель сохранялся на исходном уровне, а у пациентов 3-й группы отмечено его незначительное снижение. На 3-м и 4-м этапах концентрация глутатиона была на 33% ниже контрольных значений аналогичного показателя. В данном случае мы отмечаем однонаправленную тенденцию снижения у пациентов 3-й группы уровня

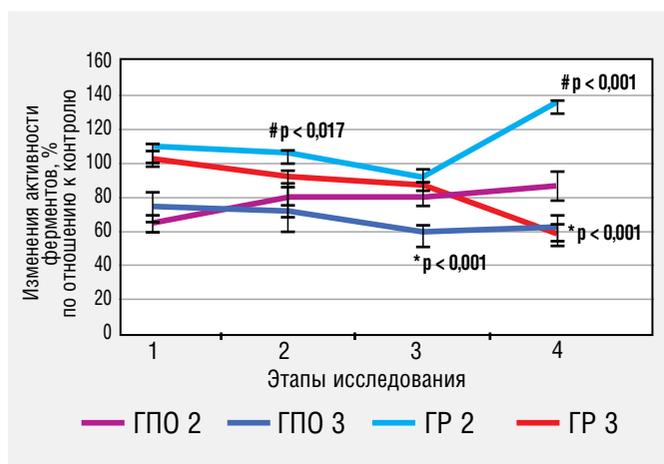


Рисунок 2. Изменения активности ферментов системы глутатиона в эритроцитах пациентов с синдромом зависимости от опиоидов и психостимуляторов (Me (Q1/Q3))  
 Figure 2. Changes in the activity of glutathione enzymes in erythrocytes of patients suffering from opioid and psychostimulant dependence syndrome (Me (Q1/Q3))

Примечания. ГПО – активность глутатионпероксидазы, ГР – активность глутатионредуктазы; значения показателей контрольной группы: активность ГР 1036 (968/1080) ммоль/(л·мин), активность ГПО 413,4 (360,8/546,0) ммоль/(л·мин); \* статистически значимые отличия между уровнем ГПО у пациентов 2-й и 3-й групп; # – статистически значимые отличия между уровнем ГР у пациентов 2-й и 3-й групп

Notes. ГПО (GPA) – glutathione peroxidase activity, ГР (GRA) – glutathione reductase activity; control group values: GRA 1036 (968/1080) mmol/L·min, GPA 413.4 (360.8/546.0) mmol/L·min; \* statistically significant difference in glutathione peroxidase activity in patients of group 2 and group 3; # – statistically significant difference in glutathione reductase activity in patients of group 2 and group 3

ГБЧ и концентрации глутатиона, однако уменьшение первого показателя обычно связывают с позитивными явлениями, тогда как снижение второго обычно свидетельствует об усугублении нарушений клеточного редокс-гомеостаза. Для более подробного описания системы глутатиона была изучена активность ферментов его метаболизма.

В результате проведенных исследований установлено, что активность глутатионпероксидазы в эритроцитарной взвеси была снижена на 15–35% у испытуемых обеих групп, но наиболее низкие значения зафиксированы у пациентов с синдромом зависимости от психостимуляторов. На 3-м и 4-м этапах исследования уровень активности глутатионпероксидазы у пациентов 3-й группы был на 26–27% ниже значений соответствующих показателей 2-й группы. Активность глутатионредуктазы была в пределах нормальных значений в 1-е сутки наблюдения, но к последнему этапу исследования изменялась разнонаправленно. В эритроцитах пациентов с синдромом зависимости от опиоидов уровень активности анализируемого фермента увеличивался в 1,4 раза, тогда как для испытуемых с синдромом зависимости от психостимуляторов было характерно снижение активности в 1,7 раза. Таким образом, у пациентов 3-й группы обнаружен в целом более выраженный дисбаланс метаболизма глутатиона, проявляющийся низкими значениями его концентрации и активности ферментов его обмена. При этом по-прежнему не ясно, с чем может быть связано усиление окислительных поврежденных биомолекул у пациентов 2-й группы в сравнении с 3-й группой.

Для дополнительной оценки состояния метаболизма тиолсодержащих соединений определен уровень SH-групп в плазме крови, который был исходно снижен у лиц обеих изученных групп на 18–23% (0,48–0,51 е. о. п.х100/концентрация белка) и имел очень слабые тенденции к росту в процессе терапии, что в некоторой степени напоминает изменения общей антиоксидантной активности плазмы крови. В данном случае мы можем заметить, что у пациентов с наркотической зависимостью имеет место дисбаланс окислительного гомеостаза, характеризующийся сдвигом маркеров в плазме крови и в эритроцитарной взвеси. При этом изменения изученных маркеров плазмы крови не отличались друг от друга в зависимости от группы испытуемых, а сами значения общей антиоксидантной активности и содержания тиоловых групп стабильно поддерживались на протяжении всего исследования на одном и том же низком уровне. Характер изменений показателей эритроцитарной взвеси отличался и был не таким однозначным.

Кроме ферментов тиолового гомеостаза эритроцитов, была также изучена активность супероксиддис-

мутазы и каталазы. Активность супероксиддисмутазы на протяжении всего исследования была снижена у пациентов и 2-й, и 3-й группы в 1,4–2,0 раза (14,4–21,4% ингибирования аутоокисления кверцетина) без каких-либо явных отличий между этими группами. Каталазная активность, наоборот, была увеличена в эритроцитарной взвеси пациентов 2-й и 3-й групп на 30–50% (36,6–41,0 ммоль/(л·мин)), но также без особенностей изменений показателя у пациентов опытных групп в процессе лечения. Таким образом, в эритроцитарной взвеси были зафиксированы более высокие значения накопления продуктов окислительных повреждений биомолекул у пациентов с синдромом зависимости от опиоидов, что должно характеризовать более выраженный уровень окислительного стресса в сравнении с пациентами 3-й группы с синдромом зависимости от психостимуляторов. Полагаем, что так и есть, учитывая, что данный показатель – содержание ТБК-реактивных продуктов – в некоторой степени интегральный параметр, отражающий результат действия прооксидантных факторов, активных форм кислорода и их метаболитов на липиды, белки и нуклеиновые кислоты. Оценка маркеров системы глутатиона показала более выраженные нарушения у пациентов 3-й группы, что не согласуется с данными содержания ТБК-реактивных продуктов. Однако при анализе данных следует учитывать многокомпонентность системы антиоксидантной защиты и разную вовлеченность ее звеньев в патологический процесс.

Для лабораторной оценки состояния пациентов с синдромом зависимости от психостимуляторов подходит определение концентрации глутатиона или активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы. В то же время оценка состояния пациентов с синдромом зависимости от опиоидов должна основываться на определении или концентрации МДА, или ТБК-реактивных продуктов. В ином случае необходимо проводить поиск других перспективных маркеров. При этом сравнение изученных двух групп пациентов по нарушениям системы глутатиона, вероятно, недостаточно оправдано. Более выраженная интенсивность окислительных нарушений у пациентов 2-й группы может быть связана с непосредственным влиянием средств группы опиоидов на респираторную функцию, связанную, в частности, с подавлением активности дыхательного центра. Респираторная гипоксия может служить мощным фактором нарушения процессов оксигенации и использования кислорода на тканевом уровне со смещением баланса окислительного метаболизма в сторону гиперпродукции активных форм кислорода. Психостимуляторы имеют другой механизм влияния на метаболические системы организма человека. Возможно, за счет активации разных метаболических систем нервной ткани,

потенцирования эффектов адреналина и других медиаторных систем происходит истощение функциональных резервов клетки, в том числе декомпенсация системы антиоксидантной защиты. За счет этого мы можем определять не такое выраженное накопление ТБК-реактивных продуктов, как в случае эритроцитарной взвеси пациентов 2-й группы, но большую вовлеченность в компенсацию окислительных нарушений разных звеньев антиоксидантной системы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования показали возможность оценки разных маркеров окислительного стресса у пациентов с синдромом зависимости от опиоидов и психостимуляторов. Определение состояния прооксидантно-антиоксидантного баланса возможно с использованием не только таких распространенных показателей, как концентрация МДА или ТБК-реактивных продуктов, общая антиоксидантная активность, но и более конкретных параметров, характеризующих состояние отдельных звеньев системы антиоксидантной защиты. Проводя сравнение показателей пациентов с синдромом зависимости от разных групп наркотических веществ, следует учитывать особенности нарушений метаболизма при конкретной нозологической форме. На основании полученных данных можно отметить, что течение синдрома зависимости от опиоидов характеризуется более выраженной интенсификацией свободнорадикальных процессов с образованием большого количества продуктов окислительных повреждений биомолекул, тогда как зависимости от психостимуляторов свойственны более выраженные первичные изменения функционального состояния системы антиоксидантной защиты. Поэтому в первом случае следует проводить лабораторную оценку маркеров окислительных повреждений, а во втором рекомендуется дополнительно определять маркеры состояния отдельных звеньев антиоксидантной системы.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Абрамов А.Ю. Вопросы регулирования оборота и потребления наркотических средств и психотропных веществ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 256 с. [Abramov AYu. *Issues of Regulation of the Turnover and Consumption of Narcotic Drugs and Psychotropic Substances*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 256 p. (In Russ.)]
2. Коршунов В.А., Миндлина А.А., Вязовиченко Ю.Е. Анализ системы первичной профилактики наркомании в Российской Федерации и предложения по ее оптимизации. *Сеченовский вестник*. 2016;1(23):31–8. [Korshunov VA, Mindlina AA, Vjazovichenko YuE. Analysis of the Russian primary drug abuse prevention system and proposals for its optimization. *Sechenov Medical Journal*. 2016;1(23):31–8. (In Russ.)]
3. Peacock A, Leung J, Larney S, et al. Global statistics on alcohol, tobacco and illicit drug use: 2017 status report. *Addiction*. 2018;113(10):1905–26. PMID: 29749059. <https://doi.org/10.1111/add.14234>

4. *World Drug Report 2015*. Vienna, New York: United Nations Office on Drugs and Crime; 2015. Accessed from: [https://www.unodc.org/documents/wdr2015/World\\_Drug\\_Report\\_2015.pdf](https://www.unodc.org/documents/wdr2015/World_Drug_Report_2015.pdf)

5. Martens M-S, Zurhold H, Rosenkranz M, et al. Using life course charts to assess and compare trajectories of amphetamine type stimulant consumption in different user groups: a cross-sectional study. *Harm Reduct J*. 2020;17(1):8. PMID: 31931819. PMCID: PMC6956476. <https://doi.org/10.1186/s12954-019-0339-x>

6. Любченко Д.А., Редько А.Н., Агибалова Т.В. Особенности организации медико-социальной реабилитации потребителей психостимуляторов с учетом их личностных характеристик. *Наркология*. 2013;12(9):77–84. [Lubchenko DA, Redko AN, Agibalova TV. Features of the organization of medical and social rehabilitation of psychostimulant consumers based on their personal characteristics. *Narcology*. 2013;12(9):77–84. (In Russ.)]

7. Shen W, Liu H, Xie X, Liu H, Zhou W. Biochemical diagnosis in substance and non-substance addiction. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1010:169–202. PMID: 29098673. [https://doi.org/10.1007/978-981-10-5562-1\\_9](https://doi.org/10.1007/978-981-10-5562-1_9)

8. Heberlein A, Käser M, Lichtinghagen R, et al. TNF- $\alpha$  and IL-6 serum levels: neurobiological markers of alcohol consumption in alcohol-dependent patients? *Alcohol*. 2014;48:671–6. PMID: 25262503. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2014.08.003>

9. Huang M-Ch, Lin Sh-K, Chen Ch-H, Pan Ch-H, Lee Ch-H, Liu H-Ch. Oxidative stress status in recently abstinent methamphetamine abusers. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2013;67:92–100. PMID: 23438161. <https://doi.org/10.1111/pcn.12025>

10. Luan X, Chen H, Qiu H, et al. Association between serum malondialdehyde levels and depression during early methamphetamine withdrawal. *Neurosci Lett*. 2018;687:22–5. PMID: 30219487. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.09.021>

11. Azmy ShM, Abd El Fattah MA, Abd El-Rahman SS, et al. Does nicotine impact tramadol abuse? Insights from neurochemical and neurobehavioral changes in mice. *Neurotoxicology*. 2018;67:245–58. PMID: 29906478. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2018.06.004>

12. Bameri B, Shaki F, Ahangar N, Ataee R, Samadi M, Mohammadi H. Evidence for the involvement of the dopaminergic system in seizure and oxidative damage induced by tramadol. *Int J Toxicol*. 2018;37:164–70. PMID: 29554822. <https://doi.org/10.1177/1091581817753607>

13. Mohamed TM, Ghaffar HM, El Husseiny RM. Effects of tramadol, clonazepam, and their combination on brain mitochondrial complexes. *Toxicol Ind Health*. 2015;31:1325–33. PMID: 23843224. <https://doi.org/10.1177/0748233713491814>

14. Mohamed HM, Mahmoud AM. Chronic exposure to the opioid tramadol induces oxidative damage, inflammation and apoptosis, and alters cerebral monoamine neurotransmitters in rats. *Biomed Pharmacother*. 2019;110:239–47. PMID: 30508735. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.141>

15. Hodes A, Lifschytz T, Rosen H, Cohen Ben-Ami H, Lichtstein D. Reduction in endogenous cardiac steroids protects the brain from oxidative stress in a mouse model of mania induced by amphetamine. *Brain Res Bull*. 2018;137:356–62. PMID: 29374602. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.01.016>

16. Быков И.М., Попов К.А., Егорова И.А., Сторожук А.П. Оценка показателей тиолового метаболизма плазмы крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза при проведении антиоксидантной коррекции. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(2):402–6. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13062> [Bykov IM, Popov KA, Egorova IA, Storozhuk AP. Assessment of indicators of the thiol metabolism of blood plasma of patients with inflammatory diseases of the small pelvis organs at antioxidant correction. *Medical News of the North*

*Caucasus*. 2018;13(2):402–6. (In Russ.). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13062>]

17. Карпищенко А.И. *Медицинские лабораторные технологии. Справочник*. Т. 2. СПб.: Интермедика; 2002. 600 с. [Karpishchenko AI. *Medical Laboratory Technologies. Handbook*. Vol. 2. St. Petersburg: Intermedika; 2002. 600 p. (In Russ.)]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Быков Илья Михайлович**, д. м. н., заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-1787-0040>

**Любченко Дмитрий Александрович**, ассистент кафедры фундаментальной клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9207-4546>

**Попов Константин Андреевич**, к. м. н., доцент кафедры фундаментальной клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3649-1361>

**Денисова Яна Евгеньевна**, ассистент кафедры фундаментальной клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-1242-6909>

**Столярова Анжела Николаевна**, ассистент кафедры фундаментальной клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5817-130X>

**Попова Муля Андреевна**, врач – психиатр-нарколог, Наркологический диспансер (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-8206-6043>

## Финансирование

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

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## AUTHOR CREDENTIALS

**Ilya M. Bykov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Basic and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-1787-0040>

**Dmitry A. Lubchenko**, Assistant Professor, Department of Basic and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9207-4546>

**Konstantin A. Popov**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Basic and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3649-1361>

**Yana Ye. Denisova**, Assistant Professor, Department of Basic and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-1242-6909>

**Anzhela N. Stolyarova**, Assistant Professor, Department of Basic and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5817-130X>

**Munya A. Popova**, Addiction Psychiatrist, Drug Abuse Clinic under the Krasnodar Krai Ministry of Health (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-8206-6043>

**Funding:** the research was carried out with the financial support of the Kuban Science Foundation as part of a scientific project No. МФИ-20.1/117.

**Conflict of interest:** none declared.