© Коллектив авторов, 2021
УДК 616.89-008.441.33:616.153.96:616.8-009
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16065>
ISSN – 2073-8137

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ БЕЛКОВЫХ МАРКЕРОВ ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

И. М. Быков¹, К. А. Попов¹, Д. А. Любченко¹, М. А. Попова²,
Е. Е. Сафронова¹, А. П. Сторожук¹, Е. Е. Федотова¹

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар,
Российская Федерация

² Наркологический диспансер, Краснодар, Российская Федерация

CHANGES IN THE CONTENT OF PROTEIN MARKERS REFERRING TO THE NERVOUS TISSUE DAMAGE IN PATIENTS WITH PSYCHOACTIVE SUBSTANCE DEPENDENCE SYNDROME

Bykov I. M.¹, Popov K. A.¹, Lubchenko D. A.¹, Popova M. A.²,
Safronova E. E.¹, Storozhuk A. P.¹, Fedotova E. E.¹

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

² Narcological Dispensary, Krasnodar, Russian Federation

Целью исследования была оценка возможности лабораторного мониторинга больных с синдромом зависимости от опиоидов и психостимуляторов путем определения содержания в крови нейротрофических факторов и белковых маркеров повреждения нервной ткани. Исследование проведено с участием больных, разделенных на 3 группы: с синдромом зависимости от опиоидов (2 группа), с синдромом зависимости от психостимуляторов (3 группа) и с сочетанным употреблением психоактивных веществ (4 группа). Результаты исследования сравнивали с группой практически здоровых испытуемых лиц (1 группа, n=20). В плазме крови определяли 5 белковых маркеров: BDNF, GDNF, нейронспецифическую енолазу (NSE), кальций-связывающий белок S100B и альфа-синуклеин. Было установлено сниженное значение содержания BDNF в 2,0–2,3 раза и NSE на 20–60 % в плазме крови больных 2 и 3 групп, нормализующееся после проведения терапии. Содержание GDNF в плазме крови наоборот было увеличено на 63 % от уровня контроля. Изменения содержания в плазме крови BDNF, GDNF и NSE демонстрируют высокую чувствительность к проведению терапии на дезинтоксикационно-стабилизационном этапе и позволяют использовать данные маркеры в лабораторной диагностике наркопатологии.

Ключевые слова: наркомания, синдром зависимости, опиоиды, психостимуляторы, нейротрофические факторы, белковые маркеры

The purpose of the study was to assess the possibility of laboratory monitoring of patients with the syndrome of opioids and psychostimulants dependence by determining the content of neurotrophic factors and protein markers of nerve tissue damage in the blood. The study was carried out with the participation of patients divided into 3 groups: those with the syndrome of dependence on opioids (Group 2), those with the syndrome of dependence on psychostimulants (Group 3) and patients with the combined use of psychoactive substances (Group 4). The results of the study were compared with a group of practically healthy subjects (Group 1, n=20). In blood plasma, 5 protein markers were determined: BDNF, GDNF, neuron-

specific enolase (NSE), calcium-binding protein S100B, and alpha-synuclein. A decreased value of BDNF content by 2.0–2.3 times and NSE by 20–60 % in the blood plasma of patients of the 2nd and 3rd groups was established, which normalized after the therapy. On the contrary, the content of GDNF in blood plasma was increased by 63 % of the control level. Changes in the content of BDNF, GDNF and NSE in blood plasma demonstrate a high sensitivity to therapy at the detoxification and stabilization stage and allow the use of these markers in laboratory diagnostics of drug pathology.

Keywords: drug addiction, addiction syndrome, opiates, psychostimulants, neurotrophic factors, protein markers

Для цитирования: 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 – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16065>

For citation: 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. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16065> (In Russ.)

BDNF – нейротрофический фактор мозга

GDNF – нейротрофический фактор глиальной клеточной линии

NSE – нейронспецифическая енолаза

Биохимические маркеры являются одними из наиболее многообещающих объективных показателей при аддиктивных расстройствах. Лабораторные исследования биологических образцов, таких как моча или кровь, являются важным инструментом в диагностическом процессе [1–3]. Наркотические вещества вызывают ответные метаболические реакции, развитие которых может сопровождаться образованием и секрецией определенных биомаркеров, в том числе белкового происхождения [4–6]. К таким потенциальным маркерам относят нейротрофический фактор мозга (BDNF), нейротрофический фактор глиальной клеточной линии (GDNF), кальций-связывающий белок S100B, нейронспецифическую енолазу (NSE), альфа-синуклеин и др. В различных исследованиях показаны противоречивые результаты изменений данных белковых маркеров у больных с синдромом зависимости от психоактивных веществ [7–11], но отмечается, что может проследиваться зависимость между уровнем данных показателей и риском рецидива [12]. Имеются данные, свидетельствующие о влиянии типа употребляемого психоактивного вещества, характера употребления, наличия сопутствующих соматических или психических заболеваний и других факторов на определение содержания рассматриваемых белков в крови больных [13, 14].

Цель исследования – оценка возможности лабораторного мониторинга больных с синдромом зависимости от опиоидов и психостимуляторов путем определения содержания в крови нейротрофических факторов и белковых маркеров повреждения нервной ткани.

Материал и методы. Исследование проведено с участием больных, разделенных на 3 группы: с синдромом зависимости от опиоидов (2 группа, n=20), с синдромом зависимости от психостимуляторов (3 группа, n=15) и с сочетанным употреблением психоактивных веществ (4 группа, n=20). Результаты исследования сравнивали с группой практически здоровых испытуемых лиц (1 группа, n=20). У больных 2–4 групп осуществляли забор крови в начале дезинтоксикационно-стабилизационного этапа лечения и по окончании данного этапа терапии, включающего нормализацию основных психических проявлений болезни. В плазме крови испытуемых лиц определяли 5 белковых маркеров: BDNF, GDNF, NSE, каль-

ций-связывающий белок S100B и альфа-синуклеин с использованием набора реагентов для ИФА (Cloud-Clone Corp., USA). Считывание оптической плотности и расчет концентраций осуществляли с использованием мультимодального планшетного ридера FluostarOmega (BMG, Германия) и соответствующего программного обеспечения.

Статистическую обработку данных проводили с использованием AnalystSoft Inc., StatPlus (программа статистического анализа. Версия 7. См. www.analystsoft.com/ru/). Для сравнения показателей разных групп испытуемых лиц использовали непараметрический критерий Манна – Уитни, для сравнения показателей больных опытной группы до и после лечения использовали непараметрический критерий Уилкоксона. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Исследование было проведено в соответствии с требованиями закона Российской Федерации «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Форталева, 2013). Проведение исследования также было одобрено независимым этическим комитетом.

Результаты и обсуждение. В результате проведенных исследований было установлено существенное снижение содержания BDNF в плазме крови больных 2 и 3 групп относительно контроля (табл. 1). У больных 2 группы на этапе поступления в стационар данный параметр был снижен в 2,3 раза, для больных 3 группы были характерны сниженные в 2,0 раза значения содержания анализируемого нейротрофического фактора. Проведение лечения на дезинтоксикационно-стабилизационном этапе сопровождалось ростом содержания BDNF в плазме крови больных 2 группы в 1,5 раза, однако средний уровень показателя оставался сниженным относительно контроля в 1,5 раза. У больных с синдромом зависимости от психостимуляторов статистически значимого увеличения данного показателя в процессе терапии не наблюдалось. У больных 4 группы со смешанной формой употребления наркотических веществ из разных групп уровень анализируемого белкового маркера статистически значимо не отличался от показателя группы здоровых испытуемых.

Определение содержания GDNF продемонстрировало результаты, противоположные рассмотренным выше изменениям BDNF в плазме крови (табл. 1).

Для данного белкового нейротрофического маркера были характерны увеличенные значения концентрации во 2–4 группах на этапе поступления в стационар. У больных 2 группы исходная медианная концентрация GDNF была наиболее высокой и достигала значений, превышающих контрольные на 63 %. Для больных с синдромом зависимости от психостимуляторов были характерны не такие высокие значения, превышающие контрольные соответствующего показателя только на 21 %, а у больных с сочетанной формой наркопатологии рассматриваемый параметр был увеличен на 49 %. На фоне дезинтоксикационно-стабилизационного этапа лечения содержание GDNF в плазме крови заметно снижалось, стремясь к значениям, характерным для контрольной группы. Так, у больных 2 и 4 групп уровень рассматриваемого параметра снижился до уровня контроля или даже ниже. Однако в 3 группе была иная ситуация: для больных с синдромом зависимости от психостимуляторов оказалось характерно не только сохранение высоких концентраций глиального нейротрофического фактора, но даже небольшой рост, зафиксированный по окончании курса терапии на 2-м этапе исследования.

Таблица 1

Содержание нейротрофических факторов в плазме крови больных с синдромом зависимости от опиоидов и психостимуляторов (Me(Q1/Q3))

Группа	Этап лечения	BDNF, пг/мл	GDNF, нг/мл
1 (контрольная)		4650 (4275/5125)	0,89 (0,81/0,95)
2	до	2232 (2085/2659)*	1,45 (1,28/1,64)*
	после	3082 (2540/3452)*^	0,72 (0,60/0,93)^
3	до	2124 (1969/2405)*	1,08 (1,00/1,23)*
	после	2500 (2289/2860)*	1,37 (1,12/1,45)*
4	до	5677 (4435/6289)	1,33 (1,22/1,55)*
	после	5087 (4378/5480)	0,78 (0,66/0,90)^

Примечание: * – $p < 0,05$ от показателя контрольной группы; ^ – $p < 0,05$ между показателями до и после лечения.

Анализ профиля нейронспецифической енолазы показал сниженные ее значения на этапе поступления больных с синдромом зависимости от психоактивных веществ в стационар (табл. 2). Для больных 3 и 4 групп было характерно сравнительно небольшое снижение анализируемого фермента – на 17–19 %, а у больных 2 группы снижение концентрации NSE достигало 60 % относительно контрольных цифр. При этом в ходе лечения была определена тенденция к увеличению содержания данного фермента в плазме крови и возвращению его уровня к нормальным значениям, наиболее выраженная у больных 2 и 3 групп, увеличение концентрации NSE в плазме крови которых достигало 85 и 27 % соответственно.

Широко известный как маркер повреждения нервной ткани белок S100B у больных 3 и 4 групп на исходном этапе не имел статистически значимых отличий от значений соответствующего показателя контрольной группы (табл. 2). Для больных с синдромом зависимости от опиоидов были характерны увеличенные значения белка S100B на 16 %. При этом у больных 2 группы была зафиксирована тенденция к снижению концентрации после проведения терапии. Определение содержания в плазме крови альфа-синуклеина не выявило статистически значимых отличий между исследуемыми группами больных и между

подгруппами до и после лечения (табл. 2). В настоящее время альфа-синуклеин рассматривается как специфический маркер болезни Паркинсона.

Таблица 2

Содержание белков-маркеров поражения нервной ткани в плазме крови больных с синдромом зависимости от опиоидов и психостимуляторов (Me(Q1/Q3))

Группа	Этап лечения	S100B, нг/мл	NSE, нг/мл	Альфа-синуклеин, нг/мл
1 (контроль)		14,0 (13,9/14,8)	335 (308/355)	4,6 (4,3/4,9)
2	до	16,2 (15,5/17,0)*	210 (188/253)*	4,9 (4,7/5,2)
	после	12,6 (12,0/14,0)^	389 (325/406)^	4,9 (4,6/5,2)
3	до	15,3 (14,5/16,0)	278 (249/312)*	4,0 (3,8/4,5)
	после	17,3 (15,9/18,1)*	354 (302/389)^	5,3 (4,9/5,5)
4	до	13,4 (12,7/13,9)	273 (238/320)*	5,3 (5,0/5,5)*
	после	13,3 (12,8/14,2)	275 (244/315)	5,1 (4,9/5,4)

Примечание: * – $p < 0,05$ от показателя контрольной группы; ^ – $p < 0,05$ между показателями до и после лечения.

Отсутствие существенных изменений (особенно тенденций в сторону увеличения) анализируемых маркеров, особенно белков NSE и S100B, традиционно рассматриваемых в качестве маркеров повреждения нервной ткани, позволяет судить об отсутствии нарушений структуры головного мозга у больных исследуемых групп. В таком случае можно предположить специфическое влияние наркотических веществ на клеточный метаболизм, что характеризуется сравнительно небольшими, направленными в сторону снижения и разнонаправленными изменениями маркеров у больных с синдромом зависимости от разных групп психоактивных веществ. Снижение уровня BDNF и NSE может свидетельствовать о дистрофических процессах, сопровождающихся снижением общего количества и активности нейронов. Последнее, вероятно, более значимо, так как лечение в течение 15–17 суток приводило к сравнительно быстрому восстановлению значений показателей в крови больных. BDNF тесно связан с серотонинергической системой мозга, а глиальный нейротрофический фактор считается дофаминергическим [15]. Экспрессия BDNF связана с процессами нейрогенеза и нейропластичности, модулируется многими фармакологическими агентами. Известно, что серотонинергическая система антагонистична дофаминергической, что может обуславливать разнонаправленные изменения связанных с нейромедиаторными системами нейротрофических факторов – BDNF и GDNF.

Известно также, что длительное употребление наркотических средств, сопровождающееся на первых этапах усилением выброса дофамина или подавлением его инактивации, ведет к адаптационному снижению интенсивности синтеза дофамина или к снижению уровня рецепторов в «системе поощрения» [16]. Это может быть ассоциировано и с наблюдаемым дисбалансом нейротрофических факторов. Данное предположение согласуется с динамическими положительными изменениями анализируемых маркеров после проведения дезинтоксикационно-стабилизационного этапа терапии. Различный характер изменений у больных с синдромом зависимости от опиоидов или психостимуляторов может объяснить противоречивые результаты исследователей, которые определяли нейротрофические факторы без дифференцировки

больных на подгруппы в зависимости от типа употребляемого психоактивного вещества.

Заключение. Исследование подтвердило наличие изменений белковых маркеров в плазме крови больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов. При этом выявленные изменения отдельных показателей у разных групп разнонаправлены, что может свидетельствовать о специфическом генезе нарушений, зависящих от особенностей влияния разных классов психоактивных соединений на метаболизм, а не об универсальном влиянии цитолитического повреждения нервной ткани с вымыванием индикаторных белков в кровь. Изменения содержания в плазме крови BDNF, GDNF и нейрон-специфической енолазы позволяют использовать

данные маркеры в лабораторной диагностике наркопатологии. При этом наиболее перспективными показателями для проведения лабораторного мониторинга являются GDNF и NSE, поскольку они демонстрируют высокую чувствительность к проведению терапии на дезинтоксикационно-стабилизационном этапе, и BDNF, поскольку частичная нормализация данного маркера оставляет возможность дальнейшего мониторинга его роста при переходе к этапу реабилитации.

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Анохина И. П. Основные биологические механизмы болезни зависимости от психоактивных веществ. *Вопросы наркологии*. 2017;2-3:15-41. [Anokhina I. P. The basic biological mechanisms of substance use disorders. *Voprosy narkologii. – Journal of addiction problems*. 2017;2-3:15-41. (In Russ.)].
2. Никитина В. Б., Лобачева О. А., Ветлугина Т. П., Аксенов М. М., Лебедева В. Ф. Нейроиммуноэндокринные нарушения при психических расстройствах и болезнях зависимости. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018;99(2):45-55. [Nikitina V. B., Lobacheva O. A., Vettugina T. P., Axenov M. M., Lebedeva V. F. Neuroimmunoendocrine dysfunctions in mental disorders and addictions. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii. – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2018;99(2):45-55. (In Russ.)]. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-45-55](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-45-55)
3. Basov A., Dzhimak S., Fedulova L., Vasilevskaya E. Possible mechanisms of biological effects observed in living systems during 2H/1H isotope fractionation and deuterium interactions with other biogenic isotopes. *Molecules*. 2019;24(22):molecules24224101. <https://doi.org/10.3390/molecules24224101>
4. Кибитов А. О., Бродянский В. М., Анохина И. П. Поиск молекулярно-генетических маркеров высокого риска наркологических заболеваний. *Вопросы наркологии*. 2015;5:85-98. [Kibitov A. O., Brodyansky V. M., Anokhina I. P. Search for high-risk molecular and genetic markers of addictions. *Voprosy narkologii. – Journal of addiction problems*. 2015;5:85-98. (In Russ.)].
5. Basov A. A., Elkina A. A., Dzhimak S. S., Bikov I. M., Popov K. A. [et al.]. Changes in prooxidant-antioxidant system indices in the blood and brain of rats with modelled acute hypoxia which consumed a deuterium-depleted drinking diet. *Biology Bulletin*. 2019;46(6):531-535. <https://doi.org/10.1134/S1062359019060049>
6. Marceau K., Abel E. A. Mechanisms of cortisol – Substance use development associations: Hypothesis generation through gene enrichment analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2018;92:128-139. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.05.020>
7. Zhang J., Zhang X., Su H., Tao J., Xie Y. [et al.]. Increased serum brain-derived neurotrophic factor levels during opiate withdrawal. *Neurosci. Lett.* 2014;571:61-65. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.04.048>
8. Ornell F., Hansen F., Schuch F. B., Pezzini Rebelato F., Tavares A. L. [et al.]. Brain-derived neurotrophic factor in substance use disorders: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2018;193:91-103. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.08.036>
9. Sinha R. New findings on biological factors predicting addiction relapse vulnerability. *Curr. Psychiatry Rep.* 2011;13(5):398-405. <https://doi.org/10.1007/s11920-011-0224-0>
10. Taets G. G. C., Jomar R. T., Abreu A. M. M., Capella M. A. M. Effect of music therapy on stress in chemically dependent people: a quasi-experimental study. *Rev. Lat. Am. Enfermagem*. 2019;27:e3115. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.2456.3115>
11. Huang M. C., Chen C. H., Chen L. Y., Chang H. M., Chen C. K. [et al.]. Chronic ketamine abuse is associated with orexin-A reduction and ACTH elevation. *Psychopharmacology (Berl)*. 2020;237(1):45-53. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05342-9>
12. Ren W., Tao J., Wei Y., Su H., Zhanget J. [et al.]. Time-dependent serum brain-derived neurotrophic factor decline during methamphetamine withdrawal. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e2604. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002604>
13. Xu X., Ji H., Liu G., Wang Q., Liu H. [et al.]. A significant association between BDNF promoter methylation and the risk of drug addiction. *Gene*. 2016;584:54-59. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.03.010>
14. Moeini M., Omid A., Sehat M., Banafshe H. R. The effects of oxytocin on withdrawal, craving and stress response in heroin-dependent patients: a randomized, double-blind clinical trial. *Eur. Addict. Res.* 2019;25(1):41-47. <https://doi.org/10.1159/000496194>
15. Попова Н. К., Ильчибаева Т. В., Науменко В. С. Нейротрофические факторы (BDNF, GDNF) и серотонинергическая система мозга. *Биохимия*. 2017;82(3):449-459. [Popova N. K., Ilchibaeva T. V., Naumenko V. S. Neurotrophic factors (BDNF and GDNF) and the serotonergic system of the brain. *Biokhimiya. – Biochemistry (Moscow)*. 2017;82(3):308-317. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/S0006297917030099>
16. Кардашян Р. А. Клинические проявления синдрома отмены у больных наркоманией, вызванной злоупотреблением психостимуляторами, и их корреляция с показателями обмена дофамина и серотонина. *Вопросы наркологии*. 2003;6:20-36. [Kardashyan R. A. Clinical manifestations of withdrawal syndrome in patients with addiction caused by psychostimulator abuse and their correlation with dopamine and serotonin exchange rates. *Voprosy narkologii. – Journal of addiction problems*. 2015;5:85-98 (In Russ.)].

Сведения об авторах:

Быков Илья Михайлович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии; тел.: 89182125530; e-mail: ilya.bh@mail.ru

Попов Константин Андреевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры; тел.: 89288824941; e-mail: naftalin444@mail.ru

Любченко Дмитрий Александрович, кандидат медицинских наук, ассистент; тел.: 89182125530, e-mail: ilya.bh@mail.ru

Попова Муня Андреевна, врач-психиатр-нарколог; тел.: 8961596192; e-mail: bel-moon@mail.ru

Сафронова Екатерина Евгеньевна, ассистент кафедры лингвистики; тел.: 89181389986; e-mail: e.e.safronova@mail.ru

Сторожук Александр Петрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии; тел.: 89182125530; e-mail: ilya.bh@mail.ru

Федотова Екатерина Евгеньевна, доцент кафедры лингвистики; тел.: 89182125530; e-mail: ilya.bh@mail.ru