

Д. А. ЛЮБЧЕНКО, И. М. БЫКОВ, М. А. ПОПОВА, М. Г. ЛИТВИНОВА

СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ И ОПИОИДОВ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия, 350063.

АННОТАЦИЯ

Цель. Сравнительная оценка нарушений функционирования антиоксидантной системы крови у больных с зависимостью от опиоидов и психостимуляторов.

Материалы и методы. Исследование проведено с использованием биологического материала 52-х испытуемых лиц, разделенных на 3 группы. Относительно здоровые испытуемые лица составили 1-ю (контрольную) группу. 2-я группа была представлена больными с синдромом зависимости от опиоидов, в 3-ю группу были включены больные с синдромом зависимости от психостимуляторов. В плазме крови испытуемых лиц определяли некоторые показатели тиолового метаболизма и общую антиоксидантную активность. В эритроцитах определяли уровень продуктов окислительных модификаций биомолекул и активность ферментов антиоксидантной защиты.

Результаты. В ходе проведенных исследований было установлено, что для исследуемых больных были характерны сниженная на 28-40% антиоксидантная активность плазмы крови, дисбаланс ферментов антирадикальной защиты эритроцитов и высокая интенсивность окислительных модификаций биомолекул, характеризующаяся увеличенным в 2,4-3 раза значением тиобарбитурового числа. Активность супероксиддисмутазы в эритроцитах больных обеих опытных групп была снижена на 35-43%, а каталазная активность увеличена на 15-21% по сравнению со значениями соответствующих показателей контрольной группы. Наличие таких изменений функционирования ферментов антиоксидантной защиты может косвенно свидетельствовать о гипоксии у исследуемых больных. Также у больных с наркотической зависимостью отмечалось увеличение содержания легкодоступных тиоловых групп в среднем в 2,6-2,8 раза, а содержание труднодоступных SH-групп при этом было в 2,5-3,2 раза снижено. Перестройки соотношения разных типов тиоловых групп могут быть связаны с конформационными перестройками белковых молекул, вызванных окислительными модификациями или связыванием токсинов.

Заключение. Исследование прооксидантно-антиоксидантного статуса показало общность картины окислительных нарушений у больных с разными типами наркотической зависимости. Полученные данные позволяют говорить о перспективности поиска критериев для лабораторного биохимического мониторинга состояния больных с наркотической зависимостью и возможностей антиоксидантной коррекции метаболических нарушений в составе комплексной терапии таких больных.

Ключевые слова: опиоиды, психостимуляторы, наркотическая зависимость, антиоксидантная система, окислительный стресс

Для цитирования: Любченко Д.А., Быков И.М., Попова М.А., Литвинова М.Г. Состояние антиоксидантной системы крови больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(5): 136-140. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-5-136-140

For citation: Lubchenko D.A., Bykov I.M., Popova M.A., Litvinova M. G. The state of antioxidant system of blood in patients suffering from psychostimulants and opioids addiction syndrome. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(5): 136-140. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-5-136-140

D. A. LUBCHENKO, I. M. BYKOV, M. A. POPOVA, M. G. LITVINOVA

THE STATE OF ANTIOXIDANT SYSTEM OF BLOOD IN PATIENTS SUFFERING FROM PSYCHOSTIMULANTS AND OPIOIDS ADDICTION SYNDROME

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063.

ABSTRACT

Aim. This study was designed to perform the comparative evaluation of functioning of antioxidant system of blood in patients

suffering from psychostimulants and opioids addiction syndrome. **Materials and methods.** The study was performed using biological material of 52 patients divided into 3 groups. Patients who were considered to be conditionally healthy were included in the 1st (control) group. The 2nd group was presented by the patients suffering from opioids addiction syndrome, the 3rd group included patients suffering from psychostimulants addiction syndrome. Some parameters of the thiol metabolism and general antioxidant activity were identified in the blood plasma of patients as well as the level of products of oxidative modifications of biomolecules and the activity of enzymes of antioxidant protection in the erythrocytes.

Results. In the course of the performed studies it was revealed that the decreased antioxidant activity of the blood plasma by 28-40% was characteristic for the examined patients as well as the imbalance of enzymes of the antiradical protection of erythrocytes and the high intensity of oxidative modifications of biomolecules characterized by the increase in the thiobarbituric value by 2,4-3 times. The activity of superoxide dismutase in erythrocytes of patients of both test groups decreased by 35-43%, while the catalase activity increased by 15-21% in comparison with the relevant indices of the control group. The presence of such changes in the functioning of enzymes of the antioxidant protection can indirectly prove the presence of hypoxia in the examined patients. Besides, the increase in the content of easily-accessible thiol groups by 2,6-2,8 times and the decrease in the content of SH-groups difficult for access by 2,5-3,2 times was noted in patients suffering from the drug addiction. The reconstruction of the balance of various types of thiol groups can be associated with the confirmatory reconstruction of protein molecules induced by the oxidative modifications and combining of toxins.

Conclusion. The study in prooxidant-antioxidant status revealed the common traits in the disease pattern in patients suffering from various types of drug addiction. The received data allow us to discuss the perspectives of the criteria search for the laboratory biochemical monitoring of the patients with drug addiction and the possibilities of the antioxidant correction of metabolic disorders as a component of the complex therapy for such patients.

Keywords: opioids, psychostimulants, drug addiction, antioxidant system, oxidative stress

Введение

Распространение наркомании является одной из наиболее серьезных медицинских и социально-экономических проблем современного общества. Подавляющее большинство больных, зарегистрированных наркологическими учреждениями страны, представлено лицами с опийной зависимостью. Однако в последнее время в структуре наркотической патологии намечена тенденция увеличения доли зависимости от психостимуляторов, особенно в молодежной среде [1, 2]. В условиях хронической интоксикации наркотическими веществами усиливается нагрузка на систему детоксикации, включая ферменты микросомальной цепи окисления. Микросомальная цепь окисления работает как электрон-транспортный путь, для которого аналогично дыхательной цепи характерно образование свободных радикалов. Таким образом, ключевыми патобиохимическими нарушениями, сопровождающими течение наркотической зависимости, являются эндогенная интоксикация и окислительный стресс [3, 4].

Цель исследования: сравнительная оценка выраженности нарушений функционирования антиоксидантной системы крови у больных с зависимостью от опиоидов и психостимуляторов.

Материалы и методы

Исследование проведено с использованием биологического материала 52 испытуемых лиц, наблюдавшихся в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Наркологический диспансер» министерства здравоохранения Краснодарского края (г. Краснодар). Всего было сформировано 3 группы испытуемых лиц мужского пола. Относительно здоровые люди, проходившие

наблюдение в рамках диспансеризации, составили 1-ю группу (контрольная группа, n=20, возраст 25-35 лет). Больные с синдромом зависимости от опиоидов средней стадии составили 2-ю группу (n=17, возраст 30-40 лет, средний стаж потребления наркотических средств 10 лет). Лица с синдромом зависимости от психостимуляторов средней стадии были включены в 3-ю группу (n=15, возраст 23-35 лет, средний стаж потребления наркотических средств 5,5 лет). Диагноз всех испытуемых лиц был верифицирован химико-токсикологическими исследованиями биологического материала. Все исследования были одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 58 от 11.12.2017 г.) и проводились в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (Fortaleza, 2013) и Федеральном законе Российской Федерации № 323-ФЗ (от 21.11.2011 г.) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Все испытуемые лица перед исследованием давали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Для биохимических исследований забирали кровь из локтевой вены в объеме 7-8 мл в пробирки с гепарином натрия, после чего проводили разделение плазмы крови и эритроцитарной массы, которую трижды отмывали физиологическим раствором. Биохимические исследования проводили на базе лаборатории кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. В плазме крови определяли содержание общих тиоловых групп и их распределение по типам (легко- и труднодоступные для реагента) с использованием реактива Элмана. По спосо-

Состояние тиолового звена антиоксидантной системы плазмы крови больных с зависимостью от опиоидов и психостимуляторов (Me (p0,25/p0,75))

The state of the thiol link of the blood plasma antioxidant system in patients suffering from psychostimulants and opioids addiction syndrome

Исследуемые показатели	Исследуемые группы		
	1	2	3
SHсумма, 100*е.о.п. / г белка	0,53 (0,51-0,55)	0,51 (0,49-0,60)	0,47 (0,45-0,52)*
SHл, 100*е.о.п. / г белка	0,13 (0,11-0,15)	0,34 (0,32-0,40)*	0,36 (0,34-0,38)*
SHт, 100*е.о.п. / г белка	0,38 (0,37-0,40)	0,15 (0,12-0,22)*	0,12 (0,06-0,14)*
SHл / SHт, отн. ед.	0,34 (0,30-0,40)	2,12 (1,63-3,11)*	2,79 (2,18-6,31)*
О%, %	13,5 (12,2-17,7)	28,7 (22,6-36,4)*	17,5 (11,8-24,95)**^
ИК, усл. ед.	1,1 (0,7-1,8)	18,3 (12,0-32,8)*	27,7 (10,7-34,0)*

Примечание: * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя 1-й группы, ^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями 2-й и 3-й групп.

Note: * – statistically significant differences ($p < 0,05$) in comparison with the indices of the 1st group, ^ – statistically significant differences ($p < 0,05$) between the indices of the 2nd and 3rd group.

бу проводили расчет интегрального показателя для оценки резистентности организма к действию прооксидантных факторов. Также в плазме крови определяли общую антиоксидантную активность по способу FRAP (Ferric Reducing/Antioxidant Power) и выражали в мг/л раствора витамина С, принятого за стандарт [5]. В эритроцитарной взвеси определяли содержание веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-реактивные продукты) [6] и активность ферментов антиоксидантной защиты. Активность супероксиддисмутазы определяли по ингибированию аутоокисления кверцетина [7], каталазную активность определяли спектрофотометрическим способом [8].

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программного обеспечения (AnalystSoft Inc., StatPlus – программа статистического анализа. Версия 6). Проверку на нормальность распределения проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка, так как распределение большего количества показателей отличалось от нормального, оценку значимости отличий между группами испытуемых лиц проводили с помощью непараметрических критериев, данные представляли в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Сравнение показателей 3 групп проводили с использованием критерия Краскела-Уоллиса, с последующим, при обнаружении статистически значимых отличий, попарным сравнением с использованием U-критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Для наиболее объективной оценки состояния антиоксидантной системы необходимо комплексное исследование различных ее звеньев в различных биологических жидкостях и тканях. Поэтому нами было исследовано в плазме крови состояние тиолового звена антиоксидантной системы плазмы крови и ее общая антиоксидантная активность, а в эритроцитарной взвеси определяли со-

держание продуктов окислительных модификаций биомолекул и активность ферментов антирадикальной защиты [9, 10]. Рассматривая изменения содержания общих тиоловых групп и отдельных их типов в плазме крови, можно заметить наличие выраженных нарушений состояния антиоксидантно-прооксидантной системы, при том, что общее содержание SH-групп было статистически значимо снижено на 11,3% только у больных с зависимостью от психостимуляторов (табл. 1, 2). Существенно больше информации дает анализ состояния разных типов SH-групп и их подверженности действию окислителей. У больных с наркотической зависимостью сохраняется общая тенденция смещения соотношения легко- и труднодоступных тиоловых групп плазмы крови в сторону преобладания первых, что может быть вызвано конформационными перестройками белковых молекул, вызванных окислительными модификациями или связыванием токсинов [11]. Окислительный стресс и эндогенная интоксикация – ключевые патобиохимические нарушения на системном уровне, определяющие тяжесть метаболических нарушений и в целом состояние больного.

У больных с зависимостью от опиоидов или психостимуляторов отмечалось увеличение содержания легкодоступных тиоловых групп в среднем в 2,6-2,8 раза, а содержание труднодоступных SH-групп при этом было в 2,5-3,2 раза снижено. Выявленные изменения сопровождались увеличением соотношения легко-/труднодоступные сульфгидрильные группы в 6-8 раз относительно значения аналогичного показателя контрольной группы. Степень окисляемости пероксидом водорода тиоловых групп также была заметно увеличена у больных с наркотической зависимостью. Причем у больных 2-й группы, представленной лицами с зависимостью от опиоидов, данный показатель превышал контрольные значения в 2,1 раза и был в 1,6 раза выше значения аналогичного показателя больных 3-й группы. Рассчитанный ин-

Показатели состояния прооксидантно-антиоксидантной системы крови больных с зависимостью от опиоидов и психостимуляторов (Me (p0,25/p0,75))
 The indices of the state of prooxidant-antioxidant system of blood in patients suffering from psychostimulants and opioids addiction syndrome

Исследуемые показатели	Исследуемые группы		
	1	2	3
АОА, мг/л вит С	1,53 (1,30-1,64)	0,92 (0,77-1,24)*	1,11 (0,93-1,35)*
ТБЧ, усл. ед.	0,7 (0,6-0,8)	1,7 (1,4-2,3)*	2,1 (1,4-2,3)*
СОД, усл. ед.	28,0 (26,2-29,9)	18,1 (12,8-23,0)*	16,0 (12,5-19,4)*
КАТ, моль/л*мин	33,1 (31,4-34,9)	39,9 (36,4-65,0)*	38,2 (36,1-47,3)*

Примечание: * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя 1-й группы.

Note: * – statistically significant differences ($p < 0,05$) in comparison with the indices of the 1st group.

тегральный показатель резистентности организма к действию прооксидантных факторов в 15-25 раз превышал значение данного коэффициента контрольной группы. В целом данный интегральный коэффициент больше подходит для лабораторного мониторинга течения патологического процесса у конкретного больного, чем для сравнения двух выборок больных ввиду широкой его вариабельности. Близкие значения интегрального коэффициента больных 2-3-й групп указывают на примерно одинаковую степень выраженности окислительных нарушений в плазме крови, однако следует учитывать преимущественный вклад в значение рассматриваемого показателя больных 2-й группы окисляемости тиоловых групп, а у больных 3-й группы – изменения соотношения разных типов сульфгидрильных групп. Это может указывать на несколько отличные механизмы развития окислительных нарушений у данных категорий больных.

Определение общей антиоксидантной активности плазмы крови больных с наркотической зависимостью показало сниженные ее значения в обеих группах испытуемых лиц. У больных с зависимостью от опиоидов данный показатель был снижен на 40,0%, у больных с зависимостью от психостимуляторов – на 27,5%. Данные результаты неплохо согласуются с результатами, полученными при определении окисляемости тиоловых групп пероксидом водорода, которые можно также обозначить как антиперекисную активность или даже косвенно приравнять к антиоксидантной активности. Уровень тиобарбитурового числа эритроцитов больных 2-3-й групп был существенно выше контрольных цифр. В обеих группах больных этот показатель был увеличен в 2,4-3 раза, а статистически значимых отличий между показателями групп больных установлено не было. Также значительных различий не было выявлено при сравнении активности супероксиддисмутазы и каталазы эритроцитарной взвеси больных 2-й и 3-й групп. Активность супероксиддисмутазы в эритроцитах больных с наркотической зависимостью была снижена на 35-43%, а каталазная активность увеличена на 15-21% по сравнению со значениями соответствующих показателей груп-

пы практически здоровых людей. Таким образом, можно сделать вывод об усиленном протекании свободнорадикальных процессов в крови больных с наркотической зависимостью с увеличением количества окислительных модификаций биомолекул, что выражается накоплением веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, таких как малоновый диальдегид и другие реактивные карбонильные соединения и диеновые конъюгаты. Также следует отметить наличие дисбаланса ферментов антирадикальной защиты эритроцитов, характеризующегося сниженными значениями супероксиддисмутазной активности на фоне увеличенной каталазной. Для активности этих двух ферментов характерен перекрестный тип регуляции, поскольку субстрат одного фермента является отрицательным эффектором для другого, например, пероксид водорода – ингибитор супероксиддисмутазы, но субстрат и положительный эффектор для каталазы [12]. Наличие таких изменений функционирования ферментов антиоксидантной защиты может косвенно свидетельствовать о гипоксии у исследуемых больных, что очень вероятно, учитывая возможность угнетения дыхательного центра опиоидами. Психостимуляторы оказывают выраженное влияние на работу сердечно-сосудистой системы, в том числе увеличение артериального давления, что также может способствовать формированию очагов гипоксии. Кроме того, наркотические вещества могут оказывать прямое ингибирующее влияние на ферменты тканевого дыхания. Увеличение каталазной активности в таких условиях можно рассматривать как компенсаторный механизм, предотвращающий избыточное образование пероксида водорода и переход его в наиболее агрессивный из активных форм кислорода гидроксидный радикал. Кроме того, активно функционирующая каталаза при разложении пероксида водорода может частично возвращать кислород в цепь переноса электронов, что также способствует адаптации к условиям гипоксии.

Заключение

Полученные результаты исследований про-

оксидантно-антиоксидантного статуса показали общность картины окислительных нарушений у больных с разными типами наркотической зависимости, в частности с зависимостью от опиоидов и психостимуляторов. Широкая вариабельность некоторых показателей антиоксидантной системы и некоторые отличия между показателями исследуемых групп больных, как нам представляется, могут быть связаны с широкой вариабельностью метаболических нарушений у лиц в состоянии острого психотического расстройства. В целом для исследуемых больных были характерны сниженная антиоксидантная активность плазмы крови, высокая интенсивность окислительных модификаций биомолекул и дисбаланс ферментов антирадикальной защиты эритроцитов. Результаты исследования позволяют говорить о перспективности поиска критериев для лабораторного биохимического мониторинга состояния больных с наркотической зависимостью и возможностей антиоксидантной коррекции метаболических нарушений в составе комплексной терапии таких больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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 D.A., Redko A.N., Agibalova T.V. 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., English abstract)].
2. Попова Н.М., Люцко В.В., Бузик О.Ж. Токсикомания и потребление психоактивных веществ с вредными последствиями в различных возрастных группах населения российской федерации в 2013-2015 гг. *Наркология*. 2017; 16(9): 38-43. [Popova N.M., Lutsko V.V., Buzik O.Zh. Toxic addiction and consumption of psychoactive substances with harmful consequences in various age groups of the population of the Russian Federation in 2013-2015. *Narcology*. 2017; 16(9): 38-43. (In Russ., English abstract)].
3. Внуков В.В., Милютина Н.П., Овсянников М.В., Панченко Л.Ф. Особенности развития окислительного стресса при опиоидной наркомании. *Наркология*. 2007; 6(2): 22-25. [Vnukov V.V., Milutina N.P., Ovsyannikov M.V., Panchenko L.F. The oxidative stress specificity at opiate addiction. *Narcology*. 2007; 6(2): 22-25. (In Russ., English abstract)].
4. Хасина М.А., Молочников В.О., Хасина М.Ю., Махачкеева Т.А. Метаболические факторы формирования органной и полиорганной патологии у лиц с наркотической зависимостью. *Наркология*. 2010; 9(5): 87-93. [Khasina M.A., Molochnikov V.O., Khasina M.Y., Makhachkeeva T.A. Metabolic forming factors of organic and polyorganic pathology in drug-user's. *Narcology*. 2010; 9(5): 87-93. (In Russ., English abstract)].
5. Benzie I.F.F., Strain J.J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Anal. Biochem.* 1996; 239(1): 70-76. DOI: 10.1006/abio.1996.0292.
6. Камышников В.С. *Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике*. Москва: МЕДпресс-информ; 2004. 920 с. [Kamyshnikov V.S. *Spravochnik po kliniko-biokhimicheskim issledovaniyam i laboratornoy diagnostike*. Moscow: MEDpress-inform; 2004. 920 s. (In Russ.)].
7. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. *Вопросы медицинской химии*. 1990; 2: 88-91. [Kostyuk V.A., Potapovich A.I., Kovaleva Zh.V. A simple, sensitive assay for determination of superoxide dismutase activity based on reaction of quercetin oxidation. *Problems of Medical Chemistry*. 1990; 2: 88-91. (In Russ., English abstract)].
8. Карпищенко А.И. *Медицинские лабораторные технологии. Справочник*. СПб.: Интермедика; 2002. 600 с. [Karpishchenko A.I. *Meditsinskie laboratornye tekhnologii. Spravochnik*. SPb.: Intermedika; 2002. 600 s. (In Russ.)].
9. Быков И.М., Попов К.А., Цымбалюк И.Ю. и др. Метаболическая коррекция экспериментального аллоксанового диабета средствами антиоксидантной направленности. *Вопросы питания*. 2017; 86(3): 68-76. [Bykov I.M., Popov K.A., Tsybalyuk I.Yu., Dzhimak S.S., Shashkov D.I., Malysheko V.V., Baryshev M.G. The metabolic correction of the experimental alloxan diabetes by means of the antioxidant remedies. *Problems of nutrition*. 2017; 86(3): 68-76. (In Russ., English abstract)].
10. Bykov I.M., Basov A.A., Malysheko V.V. et al. Dynamics of the pro-oxidant/antioxidant system parameters in wound discharge and plasma in experimental purulent wound during its technological liquid phase treatment. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017; 163(2): 237-241. DOI: 10.1007/s10517-017-3781-3.
11. 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): 402-406. [Bykov I.M., Popov K.A., Egorova I.A., Storozhuk A.P. 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 North Caucasus*. 2018; 13(2): 402-406. (In Russ., English abstract) DOI: <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2018.13062>].
12. Bykov M.I., Basov A.A. Change of parameters in prooxidant-antioxidant bile system in patients with the obstruction of bile-excreting ducts. *Medical news of North Caucasus*. 2015; 10(2): 131-135. DOI: <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2015.10029>.

Поступила / Received 17.07.2018

Принята в печать / Accepted 27.08.2018

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Быков Илья Михайлович; тел.: 8 (861) 268-02-30; e-mail: ilya.bh@mail.ru; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4.

Corresponding author: Ilya M. Bykov; tel.: 8 (861) 268-02-30; e-mail: ilya.bh@mail.ru; 4, Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.