

НАРКОЛОГИЯ: ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ НАРКОЛОГИИ НАЦИОНАЛЬНОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА НАРКОЛОГИИ, филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» в 2016 г.

Анохина И.П., Клименко Т.В., Козлов А.А., Арзуманов Ю.Л.,
Габрильянц М.А., Гамалея Н.Б., Львова О.Ф., Носырев А.Е.

klimenko17@mail.ru

Федеральный медицинский исследовательский
центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского
Минздрава России

Национальный научный центр наркологии
119002, г. Москва, Мал. Могильцевский пер., 3

Статья поступила 21.04.2017

В статье приводится обзор медико-биологических исследований, осуществляемых в рамках тематики Государственного задания в научных лабораториях Национального научного центра наркологии, филиала ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России.

Изучение биологических механизмов и закономерностей наркологических заболеваний в рамках медико-биологического направления в работе ННЦ наркологии составляет фундаментальную основу развития клинической наркологии, включая разработку новых методов профилактики, диагностики, лечения наркологической патологии и реабилитации пациентов с алкоголизмом, наркоманиями и нехимическими зависимостями.

Ключевые слова: научные исследования, биологическая наркология, психоактивные вещества, алкоголизм, наркомания, наркологические заболевания, аналитическая токсикология, электрофизи-

Об авторах:

Анохина Ирина Петровна – академик РАН, руководитель отдела медико-биологических проблем ННЦ наркологии, филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского».

Клименко Татьяна Валентиновна – д-р мед. наук, профессор, директор ННЦ наркологии, филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского».

Козлов Александр Александрович – д-р мед. наук, заместитель Генерального директора ФГБУ «ФМИЦПН им. В. П. Сербского» по научной работе.

Арзуманов Юрий Леонидович – д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией клинической нейрофизиологии ННЦ наркологии, филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского».

Габрильянц Михаил Арминакович – канд. мед. наук, руководитель отдела организации и координации научных исследований в наркологии ННЦ наркологии, филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского».

Гамалея Наталия Борисовна – д-р биол. наук, заведующая лабораторией иммунохимии ННЦ наркологии, филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского»

Львова Ольга Федоровна – ст. науч. сотр. лаборатории психофармакологии ННЦ наркологии, филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России..

Носырев Александр Евгеньевич – канд. тех. наук, гл. специалист лаборатории аналитической токсикологии ННЦ наркологии, филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского».

зиология, иммунохимия, медицинская генетика, биохимия.

Национальный научный центр наркологии, филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России (ННЦ наркологии) – один из немногих научных центров в мире, располагающий достаточным научным и материально-техническим потенциалом для проведения медико-биологических исследований в области наркологии.

Медико-биологическое направление предусматривает разработку новых методов профилактики, диагностики и лечения наркологических заболеваний на основе изучения биологических механизмов и закономерностей их развития. В статье приводится обзор медико-биологических исследований, осуществ-

ляемых в научных лабораториях ННЦ наркологии в рамках тематики Государственного задания в 2016 г.

Тема «Изучение патогенетических механизмов формирования зависимости от психоактивных веществ с использованием комплексного клинико-биологического подхода, включающего генетические, биохимические, иммунологические, нейрофизиологические, нейрокогнитивные подходы»

Данное исследование проводилось по нескольким направлениям.

В рамках исследования *«Изучение экспрессии генов дофаминовой и опиоидной систем мозга при формировании экспериментальной алкогольной зависимости как фундаментальная основа для поиска новых эффективных средств профилактики и лечения»* проведен сравнительный анализ изменений дофаминовых рецепторов D1- и D2-подтипов на уровне экспрессии кодирующих их генов в области локализации тел дофаминовых нейронов (средний мозг) и ключевой области – мишени (вентральный стриатум) у хронически алкоголизированных животных с различным уровнем потребления алкоголя. Этот подход позволил впервые дифференцировать вызванные алкоголем изменения уровня мРНК пре- и постсинаптических дофаминовых D2-рецепторов, имеющих принципиально различное функциональное значение. Исследовано влияние длительного потребления алкоголя на уровни мРНК ключевых белков синтеза (тирозингидроксилаза), обратного захвата дофамина (дофамин-транспортный белок) и синапти-

ческих белков SNARE-комплекса в среднем мозге. Формирование поведения добровольного потребления алкоголя в экспериментальной модели «свободный выбор» сопровождалось изменением экспрессии генов синаптических белков, контролирующих функции дофаминовой системы мозга. Высказано предположение, что выявленные изменения лежат в основе роста алкогольной мотивации.

Установлено достоверное снижение уровня мРНК постсинаптических D1- и D2-рецепторов вентрального стриатума, что послужило основанием для исследования селективных агонистов D2 дофаминовых рецепторов в качестве потенциальных лекарственных средств для снижения потребления алкоголя. Полученные новые данные позволили расширить знания о возможных механизмах изменений в структурах мезолимбической системы мозга на уровне регуляции транскрипции генов и предложить D2-рецепторы в качестве мишени для направленной терапии алкогольной зависимости [4; 49]. Сходные данные имеются и в отношении зависимости от морфина [37; 38; 47; 50; 51].

В рамках исследования *«Регуляция экспрессии альфа-синуклеина в мозге в механизмах зависимости от психоактивных веществ»* впервые проведен сравнительный анализ изменений экспрессии генов, кодирующих синаптический белок α -синуклеин и везикулярные белки SNARE-комплекса (Snap25) и синаптобrevин (Vamp2) в вентральных областях среднего мозга и вентральных областях стриатума мозга животных с длительной алкоголизацией [1]. Выявлено, что экспрессия мРНК синаптического белка α -синуклеина в среднем мозге у животных, поддерживающих потребление алкоголя на постоянно низком уровне, была выше, чем при высоком уровне потребления. Это было расценено как первое доказательство возможной роли этого синаптического белка в регуляции долговременных адаптивных изменений дофаминовой нейротрансмиссии при действии алкоголя. Также высказана гипотеза о возможной «защитной» роли α -синуклеина в дофамин-синтезирующих структурах мозга у животных с низким уровнем предпочтения алкоголя и способностью «контролировать» потребление на постоянном уровне [5]. Важно, что эта функция α -синуклеина особенно актуальна в условиях чрезмерной активации дофаминовой нейротрансмиссии, например, при действии ПАВ или возрастного фактора [2; 3; 51].

Полученные новые данные дают возможность предполагать наличие обратной связи между уровнем потребления алкоголя и экспрессией гена α -синуклеина в среднем мозге и подавлением экспрессии мРНК α -синуклеина в среднем мозге при высоком уровне потребления алкоголя. Это расширяет знания о возможных механизмах изменений в структурах ме-

золимбической системы мозга на уровне регуляции транскрипции генов синаптических белков и позволяет рассматривать α -синуклеин в качестве потенциальной мишени при разработке лекарственных средств для направленной терапии алкогольной зависимости.

Исследования по теме «Комплексное изучение наследственных, нейрофизиологических и психофизиологических механизмов формирования болезней зависимости у подростков, рожденных от матерей с алкогольной и героиновой наркоманией» были направлены на решение проблемы нарушений поведения и когнитивных функций у подростков в возрасте 10–14 лет с последствиями антенатальной интоксикации алкоголем и героином. Выявлены нарушения высших психических функций: мышления, зрительного восприятия (сложности в формировании зрительных образов, плохое узнавание некоторых изображений), речи (нарушения осмысливания услышанной фразы, многословие, рассуждения на темы, не относящиеся к предмету разговора). Нарушены концентрация и дифференцированность внимания, что приводит к его быстрому истощению. Отмечены проблемы и в эмоциональной сфере (быстрая смена повышенного и пониженного фона настроения). Нередко проявлялись агрессивность, ранимость, упрямство и враждебность. Обнаруженные нарушения определяют формирование дезадаптации с последующими нарушениями социальной коммуникации, что в конечном итоге приводит к формированию девиантного поведения [9].

Электрофизиологические корреляты выявленных нарушений подтверждают неблагоприятное влияние внутриутробной интоксикации алкоголем и героином на развитие высшей нервной деятельности и поведение детей, что имеет важное значение для разработки программ предупреждения развития у них алкогольной и наркотической зависимости и реабилитации [6; 7; 8; 10].

В рамках исследования «Выявление и верификация генетических маркеров предрасположенности к болезням зависимости и выбора методов эффективной патогенетической терапии» была проведена проверка валидности генопрофиля на репрезентивных выборках пациентов с зависимостью от разных видов ПАВ: психостимуляторы, каннабиноиды (в т.ч. «спайсы») и высказано предположение, что генопрофили болезней зависимости близки, хотя имеются различия по генам DRD4, DAT, COMT и DBH [18; 21].

При определении валидности генопрофиля (4 локуса генов дофаминовых рецепторов 2 и 4 типов, ген тирозингидроксилазы), как инструмента ранней первичной профилактики развития наркологических заболева-

ний, и при выявлении связи генопрофиля с особенностями личности и характера (по опроснику «Оценка риска и криминальных потребностей несовершеннолетних») установлено, что у подростков с высоким генетическим риском аддиктивное поведение возникает при воздействии меньшего количества негативных микросоциальных факторов. Рекомендовано использование генотипирования для уточнения направленности профилактических мер для подростков [17; 48].

С целью выявления специфических молекулярно-генетических профилей зависимости от алкоголя и от опиатов по полиморфным вариантам генов, контролирующих ряд нейромедиаторных и нейромодуляторных систем, вовлеченных в функционирование системы «наград» мозга, продолжено генотипирование выборок пациентов с зависимостью от алкоголя по полиморфным локусам генов системы серотонина (белок-переносчик серотонина, рецепторы серотонина трех типов), а также начата разработка панели полиморфных локусов нейромедиаторных систем гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и глутамата [27].

Для выявления генетических маркеров высокого риска развития тяжелых осложнений синдрома отмены алкоголя в форме острых алкогольных психозов (ОАП) и судорожных припадков (СП) проводили анализ связи с этими осложнениями полиморфизма генов системы серотонина (белок-переносчик серотонина, рецепторы серотонина трех типов). Результаты исследования могут быть использованы для оценки индивидуального риска ОАП и СП, их ранней профилактики и клинического прогноза [23].

Получены предварительные данные по результатам исследования генетических маркеров риска развития нехимических зависимостей на примере зависимости от азартных игр и пищевой аддикции, согласно которым молекулярно-генетический профиль зависимости от азартных игр совпадает с профилем химической зависимости на 45–60%, а ряд полиморфных вариантов существенно увеличивает риск развития нехимических зависимостей [15; 22; 24; 25; 26; 27].

На материале участников комплексной (стационарный и амбулаторный этапы) реабилитационной программы продолжительностью от 3 до 9 месяцев показано, что для пациентов с зависимостью от разных ПАВ характерна идентичность распределения уровней генетического риска [16].

Для выявления фармакогенетических предикторов эффективности комбинированной терапии зависимости от опиатов налтрексоном и гуанфацином в рамках двойного слепого рандомизированного плацебо контролируемого исследования с двойной маскировкой показано совместное влияние генов дофаминовой и опиоидной систем мозга на эффективность

стабилизации ремиссии [28]. Генетические варианты локуса DRD4 521 (rs1800955) гена дофаминового рецептора типа 4 в наибольшей степени связаны с фармакологическим эффектом налтрексона и гуанфацина. Эффекты полиморфизма гена μ -опиоидного рецептора, в особенности функционального варианта rs1799971 (A118G), в наибольшей степени связаны с существенным влиянием на черты личности, темперамента и характера, что особенно важно в контексте комплаенса (приверженности лечению). По результатам генотипирования возможно выявление высокорезистентных к терапии пациентов, а предварительное проведение генотипирования перед назначением вариантов фармакотерапии может повысить эффективность лечения синдрома зависимости от опиатов.

Продолжается генотипирование пациентов по полиморфизмам генов системы дофамина, норадреналина, опиоидной системы (22 полиморфизма, 15 генов) в целях фармакогенетического анализа сравнительной эффективности дисульфирама и лидевина в терапии алкогольной зависимости [20].

В целях разработки генетической панели для оценки метаболического статуса по уровню биотрансформации ксенобиотиков (фармакологических препаратов и ПАВ) создана и апробирована минимальная генетическая панель для генов цитохромов CYP2D6 и CYPD19. Панель дополняется, разрабатывается включение в ее состав полиморфизмов гена MDR1 [30].

Начат набор групп пациентов и их генотипирование в рамках молекулярно-генетического исследования коморбидности алкогольной зависимости и расстройств депрессивного спектра [32; 33].

В совокупности, все проведенные в данном направлении исследования подтверждают патогенетическое единство болезней зависимости и дают основания использовать молекулярно-генетический профиль по генам дофаминовой системы как универсальный диагностический инструмент для оценки генетического влияния. Оценка уровня генетического риска методами молекулярно-генетической диагностики может значительно повысить эффективность реабилитации наркологических больных [18].

В рамках исследования «Создание методологических подходов к иммунопрофилактике (вакцинации) опийной наркомании» проведены исследования по получению первичных и вторичных антител (иммуноглобулинов G) к опиатам у различных видов животных с применением различных антигенных комплексов и схем иммунизации, а также по оценке в экспериментах *in vitro* и *in vivo* эффективности применения полученных вторичных (антиидиотипических) антител к опиатам (вакцинации) при опийной зависимости [13].

Получены следующие результаты:

– синтезированы антигены для получения первичных антител к трем производным морфина (гаптенам), конъюгированным с бычьим сывороточным альбумином и с лизоцимом, для проверки специфичности иммунных сывороток методом иммуноферментного анализа (ИФА), а также для приготовления иммуносорбентов, необходимых для аффинной очистки антител;

– оптимизирована методика получения первичных антител к данным антигенам на нескольких видах лабораторных животных;

– отработаны методики получения вторичных (антиидиотипических) антител к морфину (вакцин) на различных видах животных (кроликах, мини-свиньях, лошадях);

– разработана оригинальная диагностическая тест-система для оценки *in vitro* биологической активности полученных первичных, вторичных и третичных антител, а также некоторых психоактивных веществ по активности синтеза ДНК в культурах клеток человека;

– в пилотных экспериментах на предварительно морфинизированных и в дальнейшем вакцинированных крысах показана способность вакцин снижать проявления зависимости у морфин-зависимых крыс [11; 12; 14; 36].

Разрабатываемая методология получения вакцины имеет универсальный характер и может быть применена в отношении не только опийных, но и других наркотиков [46].

В рамках научного направления «*Биохимическое и молекулярно-генетическое исследование параметров эндотелиальной дисфункции, иммуногенной реактивности и воспалительного ответа при сердечно-сосудистой патологии, вызванной злоупотреблением алкоголем*» проведены исследования по оценке степени нарушения эндотелиальной функции у больных алкоголизмом, осложненным воспалительными заболеваниями печени и сердечно-сосудистой системы, в сравнении со здоровыми лицами, больными алкоголизмом без клинических признаков соматических осложнений и больными хронической сердечной недостаточностью (ХСН) неалкогольного генеза. С помощью иммуноферментного анализа в сыворотке крови пациентов определяли концентрации следующих показателей: эндотелина (1-21), молекул сосудистой адгезии s-ICAM, s-VCAM, васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF-A), моноцитарного хемоаттрактантного белка (MCP-1), антигена фактора Виллебранта (Ag-vWF). Дополнительно проводили неинвазивную оценку функции эндотелия с помощью теста эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии. Пациентам с раз-

личной степени фиброза печени проводили непрямую ультразвуковую эластометрию печени.

Исследование показало, что злоупотребление алкоголем в количестве, превышающем 200 г в сутки, сопровождается выраженными изменениями большинства исследованных показателей эндотелиальной функции [33]. Эти изменения становятся более существенными по мере присоединения и прогрессирования ХСН [42].

Показано, что у больных с острой декомпенсацией ХСН в качестве наиболее чувствительного маркера отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (повторная госпитализация и/или смерть) является показатель, отражающий воспаление в сосудистой стенке (s-VCAM-1). Наступление неблагоприятных исходов с чувствительностью 78% и специфичностью 61% можно ожидать при уровне sVCAM-1 более 1693 нг/мл.

Выявлено, что развитие фиброза и цирроза печени в результате злоупотребления алкоголем сопряжено с повышенной экспрессией маркеров эндотелиальной дисфункции s-VCAM-1, s-ICAM-1 и ET-1 [34]. Их концентрация последовательно возрастает при развитии фиброза от 0 до 4 стадии [35]. Содержание в крови VEGF-A увеличивалось в 1,8–2,4 раза и незначительно варьировало в зависимости от наличия и степени фиброза печени. Изменений уровня MCP-1, играющего важную роль в экспрессии адгезивных молекул и выделении воспалительных цитокинов, не выявлено. На основании полученных результатов с целью предотвращения прогрессирования воспаления в эндотелии, как фактора развития атеросклероза на начальных этапах и венозных тромбоземболических осложнений у пациентов с острой декомпенсацией ХСН, рекомендовано применение препаратов, модулирующих функциональную активность эндотелия.

В рамках научного направления *«Токсикологическое исследование наркотических средств, психоактивных и других токсических веществ»* изучены показатели потребления этанола и никотина на основе анализа сточных вод, что позволяет получать объективную информацию о масштабах потребления данных веществ в режиме реального времени. В настоящее время такой подход признается в качестве необходимого дополнения к традиционным эпидемиологическим методам, так как в случае расхождения с величинами указанных показателей, полученными традиционными эпидемиологическими методами, позволяет устанавливать причины. Этот подход в сочетании со специальными методами расчета позволяет вычислить потребление лекарственных средств, алкоголя, табака и наркотиков на душу населения в популяции по количеству их биомаркеров (аналитов) в стоках в режиме реального времени при условии преимущественной экс-

креции выявляемых целевых соединений или их специфических метаболитов с мочой и их устойчивости в сточных водах на протяжении нескольких часов.

В ходе исследования отработан способ жидкостной экстракции котинина – основного метаболита ингаляционного применения никотина. Найдено, что количественная экстракция происходит только при подщелачивании растворов и использовании в качестве экстрагента смеси гексан-дихлорметан. Выбраны условия хроматографического определения котинина. Показано, что приемлемое удерживание котинина происходит на колонках нового поколения с гидрофильной полярной вставкой перед C18-радикалом (типа Hydro, Aqua и др.). Пределы обнаружения котинина при спектрофотометрическом детектировании составили около 1 мкг/мл, что достаточно только для проведения скрининга пациентов (курит/не курит), но недостаточно для других целей исследования. В связи с этим подобраны условия МС и МС-МС детектирования. Высокоэффективная жидкостная хроматография в сочетании с методами масс-спектрометрии обеспечивают выявление исследуемых (целевых) соединений или специфических маркеров их метаболизма в стоках при концентрации порядка 10-9 г/л и ниже. В режиме MRM-переходов по выделенным дочерним ионам пределы обнаружения котинина составили 2 мкг/л. Полученные концентрации соответствуют литературным данным о содержании котинина в разбавленных сточных водах по материалам других аналогичных исследований в рамках подхода, обозначаемого термином «Эпидемиология на основе анализа сточных вод» (Wastewater-based epidemiology, WBE или Sewage-based epidemiology, SBE), что позволяет использовать котинин в качестве маркера, определяющего размер обследуемой популяции [40].

В рамках *«Исследования новых синтетических наркотических смесей в биологических объектах»* разработана методика идентификации данных веществ с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией низкого разрешения (ВЭЖХ МС/МС) и использованием линейной ионной ловушки, позволяющей накапливать ионы-продукты, получать полный масс-спектр анализируемого вещества после предварительного разделения на жидкостном хроматографе. Поскольку селективный высокочувствительный sMRM-IDA-EPI режим предназначен для направленного скрининга, а EMS-IDA-EPI-режим предназначен для ненаправленного скрининга наркотических средств, психотропных веществ и их метаболитов, это позволяет рассматривать ВЭЖХ МС/МС в качестве альтернативы газовой хроматографии с масс-селективной детекцией [29].

Благодаря применению современного высокочувствительного аналитического оборудования удалось упростить трудоемкий процесс пробоподготовки, что позволило снизить затраты времени и трудовых ресурсов. Экспресс-методика пробоподготовки, состоящей из простого разбавления образца, позволяет использовать разработанную методику в рутинных химико-токсикологических лабораториях [43]. Разработанный метод позволяет прогнозировать структуру предполагаемого аналита и его продуктов превращения в организме, что повышает селективность метода и информативность диагностики потребления наркотических средств.

Для идентификации определяемых токсикантов разработана специализированная библиотека (база данных) масс-спектрометрических характеристик психоактивных веществ, содержащая времена выхода исследуемого соединения из колонки хроматографа и масс-спектрометрические параметры более 300 ПАВ. Созданную базу масс-спектрометрических данных можно транслировать в рутинные лаборатории для идентификации аналитов [44].

Метод предназначен для химико-токсикологических лабораторий наркологических диспансеров, наркологических больниц, центров острых отравлений, а также для химико-токсикологических отделений Бюро судебно-медицинской экспертизы [39]. Внедрение в практику региональных лабораторий предлагаемой методики решит проблему отсутствия стандартных образцов новых синтетических наркотических средств, значительно повысит качество и возможности анализа, снизит время проведения исследований, сократит расходы реактивов и рабочего времени для проведения экспертиз.

Тема «Определение уровней порогового содержания наркотических средств, психотропных веществ и их метаболитов для установления факта потребления контролируемых и запрещенных веществ»

Установление уровней порогового содержания наркотических средств, психотропных веществ и их метаболитов необходимо для вынесения обоснованного решения об их наличии в биологических объектах при проведении химико-токсикологических исследований в рамках профилактических медицинских осмотров, наркологических освидетельствований и всех видов судебных экспертиз.

В соответствии с российским и зарубежным законодательством, регулирующим порядок установления и применения пороговых значений наркотических средств, психотропных и других токсических веществ [45], разработаны сводные таблицы пороговых значений наркотических средств, психотропных веществ и их метаболитов, установлены проце-

дуры проведения специальных исследований по научно обоснованному введению уровней их пороговых значений с учетом имеющейся фоновой обстановки, проведено сравнение аналитических предварительных и подтверждающих методов определения пороговых значений для идентификации и количественной оценки содержания наркотических средств и психотропных веществ (иммунохимический, масс-спектрометрический, газовая и жидкостная хроматография). Разработан математический аппарат исследования, включая методы формирования статистически репрезентативной выборки, выбора и обоснования точки принятия решения (ROC-анализ).

В экспериментальной части исследования разработана валидированная аналитическая методика количественного определения фенобарбитала в моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-селективным детектированием (ВЭЖХ/МС/МС). Проведена в тестовом режиме оценка фоновой обстановки с использованием указанной валидированной методики на базе ряда медицинских организаций г. Москвы и Московской области.

Полученные результаты будут использованы для продолжения исследований фоновой обстановки, разработки и валидации методик количественного анализа, выработки критериев определения уровней порогового содержания иных психоактивных веществ (ПАВ).

В ближайшей и среднесрочной перспективе научных исследований в сфере биологической наркологии предусматриваются:

- выявление и верификация генетических маркеров предрасположенности к зависимости от психостимуляторов и синтетических каннабиноидов («спайсы»), выявление фармакогенетических маркеров повышения эффективности фармакотерапии алкогольной зависимости;
- изучение изменений экспрессии генов дофаминовых и опиатных рецепторов на фоне экспериментальной терапии алкогольной зависимости налтрексоном и синтетическим аналогом ноцицептина;
- испытания различных вариантов антиидиотипической вакцины от опиатной зависимости на экспериментальных моделях (крысах, мини-свиньях) с оценкой титра третичных антител к морфину и ряда физиологических параметров животных;
- молекулярно-генетический анализ генов цитокинов, ростовых факторов и факторов гемостаза у больных алкоголизмом с соматическими осложнениями, выявление генетических ассоциаций у больных алкоголизмом с соматической патологией;

- исследование электрической активности коры и межполушарной асимметрии головного мозга у подростков с последствиями антенатальной интоксикации алкоголем и героином, а также у подростков, рожденных от отцов, больных алкоголизмом;
- изучение влияния алкоголя на экспрессию альфа-синуклеина в мозге в критические периоды постнатального развития (экспериментальное исследование);
- обработка и анализ полученного материала по результатам химико-токсикологических исследований наркотических средств, ПАВ и других токсических веществ;
- продолжение работы над созданием и внедрением в практику методики исследования новых синтетических наркотических смесей в биологических объектах, позволяющей решить проблему отсутствия стандартных образцов новых наркотических средств, значительно повысить качество и сократить время исследований, снизить расход реактивов;
- заполнение базы данных по сравнительной оценке методов масс-спектрометрического анализа в сочетании с газовой и жидкостной хроматографией для решения задач идентификации и количественной оценки содержания наркотических средств, психотропных веществ и их метаболитов в образцах физиологических жидкостей человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин П.К., Т.В. Проскурякова Т.В., Шамакина И.Ю., Устюгов А.А., Бачурин С.О. Сравнительный анализ экспрессии мРНК α -синуклеина в мозге крыс с различным уровнем потребления алкоголя. // *Нейрохимия*. – 2016. – Т. 33. – №4. – С. 1–7.
2. Анохин П.К., Шагиахметов Ф.Ш., Проскурякова Т.В., Шамакина И.Ю. Алкогольная интоксикация в подростковом (подростковом) периоде: экспериментальное исследование. // *Вопросы наркологии*. – 2016. – №3. – С. 40–54.
3. Анохин П.К., Шагиахметов Ф.Ш., Шамакина И.Ю. Экспрессия генов α - и γ -синуклеинов в мозге крыс: эффект алкогольной интоксикации в период полового созревания. // *Биомаркеры в психиатрии: поиск и перспективы*. – Томск. – 2016. – С. 12–17.
4. Анохин П.К., Шамакина И.Ю., Проскурякова Т.В., Шоханова В.А., Ульянова Е.В., Тарабарко И.Е., Анохина И.П. Селективный агонист дофаминовых D2-рецепторов каберголин снижает потребление алкоголя и повышает экспрессию гена DRD2 в мозге у крыс с хронической алкогольной интоксикацией. // *Нейрохимия*. – 2017. – Т. 34. – №1. – С. 1–8.

5. *Анохина И.П., Шамакина И.Ю.* Фундаментальные механизмы зависимости от психоактивных веществ. // Наркология. Национальное руководство. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2016. – С. 96–115.
6. *Арзуманов Ю.Л., Васечкин В.Б., Абакумова АА.* Нейропсихологическая реабилитация детей младшего школьного возраста с антенатальной интоксикацией героином в анамнезе : материалы VI-го нац. конгр. по социальной психиатрии и наркологии «Общественное психическое здоровье: настоящее и будущее». – Уфа, 2016. – С. 49–50.
7. *Арзуманов Ю.Л., Васечкин В.Б., Калинин А.Г., Абакумова А.А.* Нарушение высших психических функций у детей с внутриутробной интоксикацией героином. // Наркология. Национальное руководство. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2016. – С. 254–264.
8. *Арзуманов Ю.Л., Лапин И.А., Мещеряков А.Ф., Абакумова А.А.* Изменения биоэлектрической активности мозга у больных алкоголизмом. // Наркология. – 2016. – Т. 15. – №2. – С. 20–25.
9. *Арзуманов Ю.Л., Судаков С.К.* Нейрофизиологические аспекты зависимости от психоактивных веществ. // Наркология. Национальное руководство. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2016. – С. 185–198.
10. *Арзуманов Ю.Л., Лапин И.А., Мещеряков А.Ф., Бродянский В.М., Абакумова А.А., Винникова М.А., Кибитов А.О.* Электрофизиологические корреляты генетического риска развития алкогольной зависимости. // Вопросы наркологии. – 2016. – №2. – С. 5–23.
11. *Берзина А.Г., Гамалея Н.Б., Сергеева В.Е., Трофимов А.В., Кротов Г.И., Ульянова Л.И.* Получение поликлональных и моноклональных антител к двум производным морфина. // Вопросы наркологии. – 2016. – №11–12. – С. 39–53.
12. *Берзина А.Г., Гамалея Н.Б., Ульянова Л.И., Шестаков К.А., Ульянова М.А., Капанадзе Г.Д., Станкова Н.В., Ревякин А.О., Фокин Ю.В., Кротов Г.И., Родченков Г.М.* Методологические подходы к разработке вакцины для лечения зависимости от опиатов. // Наркология. – 2015. – №11. – С. 25–31.
13. *Берзина А.Г., Станкова Н.В., Ульянова Л.И., Гамалея Н.Б., Капанадзе Г.Д.* Использование мини-свиной светлогорской популяции в качестве биомодели для изучения иммунного ответа на введение иммуноглобулина G лошади. // Биомедицина. – 2016. – №4. – С. 47–53.
14. *Гамалея Н.Б., Ульянова Л.И., Берзина А.Г., Ульянова М.А., Кротов Г.И., Родченков Г.М.* Оценка биологической активности первичных (идиотипических) и вторичных (антиидиотипических) антител к морфину в культуре лимфоцитов человека *in vitro*. // Вопросы наркологии. – 2016. – №1. – С. 3–11.

15. Григорьева Е.А., Горобец Л.Н., Хохлов Л.К., Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Континуум нарушений пищевого поведения: различия в общности. // Психическое здоровье. – 2016. – Т. 14. – №9 (124). – С. 26–37.
16. Иванец Н.Н., Винникова М.А. Концепция терапии наркологических заболеваний. // Наркология. Национальное руководство. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2016. – С. 623–632.
17. Кибитов А.О. Возможности и перспективы фармакогенетических исследований в наркологии: профилактика, терапия, реабилитация. // Вопросы наркологии. – 2016. – №3. – С. 3–29.
18. Кибитов А.О. Генетика наркологических заболеваний: клиничко-биологический феномен семейной отягощенности. // Наркология. – 2015. – Т. 14. – №2. – С. 53–68.
19. Кибитов А.О. Генетические основы этиологии и патогенеза болезней зависимости от психоактивных веществ. // Наркология. – 2016. – Т. 15. – №6 (174). – С. 84–104.
20. Кибитов А.О. Фармакогенетический анализ как инструмент персонализации профилактических и реабилитационных программ в наркологии. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2016. – №2 (91). – С. 24–30.
21. Кибитов А.О. Фармакогенетические аспекты наркологических заболеваний. // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2016. – №1. – С. 17–28.
22. Кибитов А.О., Анохина И.П. Генетика болезней зависимостей от психоактивных веществ. // Наркология. Национальное руководство. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2016. – С. 116–158.
23. Кибитов А.О., Егоров А.Ю., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Иващенко Д.В., Воскобоева Е.Ю., Колесников А.В., Бузик О.Ж. Генетический риск развития зависимости от азартных игр: независимое влияние генов катехол-орто-метилтрансферазы (COMT) и дофаминового рецептора типа 4 (DRD4). // Наркология. – 2016. – Т. 15. – №11 (179). – С. 55–68.
24. Кибитов А.О., Иващенко Д.В., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Сулимов Г.Ю., Шувалов С.А. Гены системы дофамина усиливают влияние семейной отягощенности и снижают эффект раннего возраста первых проб алкоголя на уровень риска развития алкогольных психозов и судорожных припадков. // Психическое здоровье. – 2016. – Т. 14. – №7 (122). – С. 45–61.
25. Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Генетические аспекты пищевой аддикции: синдром приступообразного переедания. // Наркология. – 2016. – №3 (171). – С. 61–77.

26. *Кибитов А.О., Мазо Г.Э.* Генетические факторы патогенеза и клиническая генетика приступообразного переедания. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116. – №7. – С. 113–119.
27. *Кибитов А.О., Мазо Г.Э.* Приступообразное переедание: молекулярная генетика и фармакогенетические подходы. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116. – №8. – С. 102–108.
28. *Кибитов А.О., Проскуракова Т.В., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Агibalова Т.В., Шурина А.В., Ромашкин Р.А., Ясиновская Т.Н., Шоханова В.А., Бирюков Б.А.* Функциональный полиморфизм A118G гена μ -опиоидного рецептора (OPRM1) у больных алкоголизмом и героиновой наркоманией с отягощенной наследственностью. // Наркология. – 2015. – №6. – С. 44–53.
29. *Крупницкий Е.М., Кибитов А.О., Блохина Е.А., Вербицкая Е.В., Бродянский В.М., Алексеева Н.П., Бушара Н.М., Ярославцева Т.С., Палаткин В.Я., Масалов Д.В., Бураков А.М., Романова Т.Н., Сулимов Г.Ю., Костен Т., Ниелсен Д., Звартау Э.Э., Вуди Д.* Стабилизация ремиссий у больных опийной наркоманией имплантатом налтрексона: фармакогенетический аспект. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115. – №4-2. – С. 14–23.
30. *Куликовский А.В., Лисицын А.Б., Горлов И.Ф., Сложенкина М.И., Савчук С.А.* Определение гормонов роста в мышечных тканях методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. // Журнал аналитической химии. – 2016. – Т. 71. – №10. – С. 1101–1105.
31. *Мазо Г.Э., Кибитов А.О.* Комплексная модель управления рисками развития метаболических нарушений при использовании атипичных антипсихотиков. // Психическое здоровье. – 2016. – Т. 14. – №11 (126). – С. 34–45.
32. *Николишин А.Е., Гофман А.Г., Кибитов А.О.* Алкогольная зависимость и депрессия: дофаминовая нейромедиация как ключ к изучению коморбидности. // Наркология. – 2016. – №8. – С. 80–87.
33. *Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Кибитов А.О., Горбеев Л.Н.* Атипичная депрессия: от фенотипа к эндотипу. // Социальная и клиническая психиатрия. – 2016. – Т. 26. – №3. – С. 5–16.
34. *Панченко Л.Ф., Баронец В.Ю., Наумова Т.А., Пирожков С.В., Тербилина Н.Н., Шойбонов Б.Б.* Роль липопротеин-ассоциированного фермента параоксоназы-1 и его полиморфизмов в патогенезе эндотелиальной дисфункции и развитии соматических осложнений у больных алкоголизмом. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2016. – Т. 60. – №1. – С. 50–58.

35. *Панченко Л.Ф., Терехина Н.Н., Пирожков С.В., Баронец В.Ю., Наумова Т.А., Балашова А.А., Гармаш И.В.* Иммуноклеточные маркеры фиброза у больных алкогольными заболеваниями печени. // Наркология. – 2016. – №6. – С. 54–61.
36. *Панченко Л.Ф., Терехина Н.Н., Пирожков С.В., Наумова Т.А., Баронец В.Ю.* Влияние полиморфизма PON1Q192R параоксоназы на развитие алкогольного поражения печени. // Наркология. – 2016. – №8. – С. 53–61.
37. Патент №2548802 Российской Федерации. Иммуноген для лечения и профилактики зависимости от опиатов / Гамалея Н.Б., Берзина А.Г., Шестаков К.А., Капанадзе Г.Д., Ревякин А.О., Фокин Ю.В., зарегистрирован в Гос. реестре изобретений Российской Федерации 26.03.2015, опубл. 20.04.2015, Бюл. №11.
38. *Перегуд Д.И., Панченко Л.Ф., Гуляева Н.В.* МикроРНК могут регулировать уровень нейротрофического фактора мозга во фронтальной коре крыс при спонтанной отмене морфина. // Нейрохимия. – 2016. – Т. 33. – №4. – С. 323–331.
39. *Перегуд Д.И., Степанчиков М.Ю., Лазарева Н.А., Панченко Л.Ф., Гуляева Н.В.* Влияние однократной инъекции нейротрофического фактора мозга в срединную вентральную область покрышки на подкрепляющие свойства морфина. // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2016. – Т. 66. – №5. – С. 632–640.
40. *Пятигорская Н.В., Ризванова Л.Н., Холдин В.Н., Булыгина И.Е., Скалин Ю.Е., Новиков А.П., Савчук С.А.* и др. О разработке профессиональных стандартов «Специалист в области химико-токсикологических исследований» и «Специалист в области химико-токсикологической экспертизы». // Наркология. – 2016. – №8. – С. 10–16.
41. *Рожанец В.В.* Эпидемиология на основе анализа сточных вод: новый подход к оценке потребления наркотических средств и психотропных соединений. Часть I. Этанол и никотин. // Вопросы наркологии. – 2016. – №7-8. – С. 54–74.
42. *Рожанец В.В., Проскурякова Т.В.* Фармакология и токсикология психоактивных веществ. // Наркология. Национальное руководство. 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2016. – С. 219–253.
43. *Романова В.А., Гончаров А.С., Терехина Н.Н., Моисеев В.С.* Поражение сердца при циррозе печени у больных, злоупотребляющих алкоголем. // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88. – №8. – С. 99–104.
44. *Савчук С.А., Аполлонова С.А., Ризванова Л.Н., Калашников В.А., Грибкова С.Е.* Сравнительная оценка процедур пробоподготовки при ненаправ-

- ленном химико-токсикологическом исследовании. // Наркология. – 2016. – Т. 15. – №9. – С. 49–55.
45. *Самышкина Н. В., Савчук С. А., Фаттахов М. В.* Опыт применения хромато-масс-спектрометрических методик для определения синтетических каннабимиметиков в биологических жидкостях и волосах методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием в химико-токсикологической лаборатории ГБУЗ ЯНАО «Новоуренгойский ПНД». // Наркология. – 2016. – Т. 15. – №3. – С. 36–48.
46. *Скрёбкова К.А., Савчук С.А., Скалин Ю.Е.* Предложения к приказу «О порядке проведения медицинского освидетельствования на состояние опьянения (алкогольного, наркотического или иного токсического)». // Наркология. – 2016. – Т. 15. – №4. – С. 96–98.
47. *Ульянова М.А., Гамалея Н.Б., Мастернак Т.Б., Воронин А.В., Кротов Г.И., Ульянова Л.И.* Сравнительная характеристика показателей клеточного иммунитета больных с алкогольной и наркотической зависимостью // Наркология. – 2016. – №5. – С. 41–47.
48. *Шагиахметов Ф.Ш., Анохин П.К., Шамакина И.Ю.* Вортиоксетин: механизмы мультимодальности и клиническая эффективность. // Социальная и клиническая психиатрия. – 2016. – №4. – С. 84–96.
49. *Яковлев А.Н., Коростин М.И., Пажитных Д.В., Ткачев А.А., Пашкевич Н.В., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Шурина А.В.* Сравнительный анализ уровня генетического риска развития болезней зависимости и психометрической шкалы TCI-125 как маркеров потребления психоактивных веществ подростками. // Вопросы наркологии. – 2016. – №3. – С. 30–39.
50. *Anokhin P., Proskuryakova T., Ulyanova E., Shokhonova V., Anokhina I., Shamakina I.* Cabergoline regulates alcohol consumption and expression of dopamine related genes in the midbrain of rats with chronic alcohol intoxication. // European Neuropsychopharmacology. – 2016. – Vol. 26. – P. 668–669.
51. *Peregud D.I., Panchenko L.F., Gulyaeva N. V.* Expression of BDNF and TrkB Phosphorylation in the Rat Frontal Cortex During Morphine Withdrawal are NO Dependent. // Cell Mol Neurobiol. – 2016. – N36(6). – P. 839–849.
52. *Anokhin P., Shagiakhmetov F., Ustyugov A., Shamakina I.* Alcohol during adolescence influences alcohol-related behavior and expression of genes responsible for dopamine synaptic availability but not dopamine synthesis // FENS Forum of Neuroscience, July 2-6 2016. – Copenhagen, Denmark. – P. 138.