

# НАРКОЛОГИЯ: ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕХАНИЗМОВ ФОРМИРОВАНИЯ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ННЦ НАРКОЛОГИИ В 2017 г.

Анохина И.П., Клименко Т.В., Габрильянц М.А., Львова О.Ф.

*klimenko17@mail.ru*

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского

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

*Статья поступила 16.02.2018*

*Представлен обзор научных исследований, осуществленных коллективом отдела медико-биологических проблем во взаимодействии с отделом клинической наркологии на завершающем этапе реализации в 2015–2017 гг. темы государственного задания «Изучение патогенетических механизмов формирования зависимости от психоактивных веществ с использованием комплексного клинико-биологического подхода, включающего генетические, биохимические, иммунологические, нейрофизиологические, нейрокогнитивные подходы». Даны краткие сведения об основных направлениях дальнейших исследований в рамках тем государственного задания, реализация которых рассчитана на очередной трехлетний период до 2020 г. в условиях надления ННЦ наркологии функциями по организационно-методическому и научно-методическому руководству, аналитической деятельности и формированию предложений по совершенствованию медицинской помощи по профилю «психиатрия-наркология».*

**Ключевые слова:** научные исследования, биологическая наркология, психоактивные вещества, алкоголизм, наркомания, наркологические заболевания, электрофизиология, иммунохимия, медицинская генетика, биохимия.

### **Об авторах:**

**Анохина Ирина Петровна** – академик РАН, руководитель отдела медико-биологических проблем ННЦ наркологии.

**Клименко Татьяна Валентиновна** – д-р мед. наук, профессор, директор ННЦ наркологии.

**Габрильянц Михаил Арминович** – канд. мед. наук, руководитель отдела организации и координации научных исследований в наркологии ННЦ наркологии.

**Львова Ольга Федоровна** – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории психофармакологии ННЦ наркологии.

В 2017 году коллективом отдела медико-биологических проблем во взаимодействии с отделом клинической наркологии были завершены в полном объеме трехлетние научные исследования, запланированные в рамках темы государственного задания «Изучение патогенетических механизмов формирования зависимости от психоактивных веществ с использованием комплексного клинико-биологического подхода, включающего генетические, биохимические, иммунологические, нейрофизиологические, нейроркогнитивные подходы» [7]. По итогам проведенных исследований с учетом принципа преемственности сформулированы новые научные задачи, которые предстоит решить научным лабораториям в очередной плановый период до 2020 г.

Исследование, выполненное в рамках подтемы «**Изучение экспрессии генов дофаминовой и опиоидной систем мозга при формировании экспериментальной алкогольной зависимости как фундаментальная основа для поиска новых эффективных средств профилактики и лечения**» (отв. исп. канд. биол. наук *И.Ю. Шамакина*) было направлено на выяснение долговременных изменений на уровне экспрессии мРНК ключевых белков дофаминовой системы в вентральных областях среднего мозга и области-мишени – вентральном стриатуме в экспериментальной модели алкогольной зависимости [4; 5; 6; 18; 68; 71; 73–76; 81–83; 88].

Осуществлялось экспериментальное изучение изменений экспрессии мРНК следующих ключевых белков дофаминовой системы: тирозингидроксилазы (ТН), дофамин-транспортного белка (DAT), постсинаптический дофаминовых D1-рецепторов, постсинаптический дофаминовых D2-рецепторов, пресинаптический дофаминовых D2-ауторецепторов, белков, обеспечивающих везикулярный транспорт медиатора, в вентральных областях среднего мозга и вентральных областях стриатума у хронически алкоголизированных крыс с различным уровнем потребления алкоголя.

В работе впервые исследовано влияние длительного потребления алкоголя на уровни мРНК ключевых белков синтеза (тирозингидроксилаза), обратного захвата дофамина (дофамин-транспортный белок) и везикулярных белков SNARE-комплекса в среднем мозге. В работе было установлено достоверное снижение уровня мРНК постсинаптических D1- и D2-рецепторов вентрального стриатума, что позволило расширить знания о механизмах изменений в структурах мезолимбической системы мозга на уровне регуляции транскрипции генов и предложить D2-рецепторы в качестве потенциальной мишени для направленной терапии алкогольной зависимости.

Выяснилось, что формирование алкогольной мотивации у крыс в экспериментальной модели добровольного потребления этанола сопровождается изменением транскрипции генов, контролирующих функции мезолимбической дофаминовой системы мозга. У животных с выраженным ростом предпочтения алкоголя во времени, наблюдается низкий уровень экспрессии мРНК ключевого фермента синтеза дофамина тирозингидроксилазы и дофамин-транспортного белка в среднем мозге по сравнению с животными, поддерживавшими потребление алкоголя на постоянно низком уровне. В вентральном стриатуме хронически алкоголизированных животных с высоким уровнем потребления алкоголя была достоверно снижена экспрессия мРНК постсинаптических D1- и D2-дофаминовых рецепторов. Полученные данные свидетельствуют о нарушении процессов синтеза, обратного захвата дофамина, а также функций рецепторного аппарата на уровне регуляции экспрессии соответствующих генов у животных с растущей алкогольной мотивацией, что может лежать в основе индивидуальной предрасположенности к развитию алкогольной зависимости. Результаты проведенного исследования будут использованы в дальнейшей работе для направленного поиска новых мишеней для терапии алкогольной зависимости.

В ходе исполнения подтемы **«Регуляция экспрессии альфа-синуклеина в мозге в механизмах зависимости от психоактивных веществ»** (отв. исп. канд. биол. наук *И.Ю. Шамакина*) осуществлялся анализ изменений экспрессии генов синаптического белка  $\alpha$ -синуклеина в мозге крыс с пренатальной алкогольной интоксикацией в сравнении с этими показателями у хронически алкоголизированных крыс с различным уровнем потребления алкоголя [1–3; 6; 24; 71].

Выбор в качестве объекта исследования таких отделов мозга как средний мозг (центр локализации дофаминовых нейронов) и полосатое тело (стриатум – одна из главных мишеней дофаминовых нейронов среднего мозга) определяется предварительными данными о возможной роли синуклеинов в регуляции функций мезолимбической дофаминовой системы.

В результате поведенческого исследования показано следующее:

- формирование поведения добровольного потребления алкоголя у крыс в экспериментальной модели «свободный выбор» сопровождалось изменением экспрессии гена  $\alpha$ -синуклеина, контролирующего функции дофаминовой системы мозга;
- экспрессия мРНК синаптического белка  $\alpha$ -синуклеина в среднем мозге и гипоталамусе у крыс, поддерживающих потребление алкоголя на постоянно низком уровне, была выше по сравнению с животными с высоким уровнем потребления.

- пренатальная алкогольная интоксикация приводила к подавлению экспрессии мРНК  $\alpha$ -синуклеина в среднем мозге взрослых животных, т.е. приводила к длительной и стабильной дисфункции изучаемого белка на уровне регуляции экспрессии его гена.

Таким образом, в работе получены новые данные о подавлении экспрессии мРНК  $\alpha$ -синуклеина в среднем мозге крыс с высоким уровнем потребления алкоголя и у животных с пренатальной интоксикацией алкоголем, что представляется первым доказательством возможной роли этого синаптического белка в регуляции долговременных адаптивных изменений дофаминовой нейротрансмиссии при действии алкоголя. Полученные новые данные позволили предполагать защитную роль  $\alpha$ -синуклеина в дофамин-синтезирующих структурах мезолимбической системы при действии алкоголя, которые могут рассматриваться в качестве потенциальной мишени для направленной профилактики и терапии алкогольной зависимости.

Целью научной разработки подтемы **«Биохимическое и молекулярно-генетическое исследование параметров эндотелиальной дисфункции, иммунной реактивности и воспалительного ответа при сердечно-сосудистой и гепатогенной патологии, вызванной злоупотреблением алкоголем»** (отв. исп. канд. мед. наук *Н.Н. Теребилина*) была оценка степени нарушения эндотелиальной функции и типа воспалительной реакции у больных алкоголизмом, осложненным воспалительными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в сравнении со здоровыми лицами, больными с алкогольной зависимостью, но без клинических признаков соматических осложнений и больными хронической сердечной недостаточностью (ХСН) неалкогольного генеза [14; 62–65; 67; 69; 87; 88].

В указанных выборках больных была проведена оценка особенностей распределения вариантных аллелей полиморфных локусов расположенных в промоторных областях генов провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8 и васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF-A), а также выявление потенциальной взаимосвязи генотипа с содержанием IL-6, IL-8 и VEGF-A в сыворотке крови в зависимости от коморбидности алкогольной зависимости и сердечно-сосудистой патологии.

Проведенные исследования показали следующее:

- Злоупотребление алкоголем в количестве, превышающем 200 г в сутки сопряжено с выраженной экспрессией большинства исследованных маркеров (s-ICAM-1, s-VCAM-1, VEGF-A) эндотелиальной дисфункции по сравнению с группой алкогользависимых пациентов

без соматической патологии. Эти изменения становятся более существенными по мере присоединения и прогрессирования ХСН.

- Пациенты с ОДХСН с неблагоприятным прогнозом характеризуются более выраженным нарушением эндотелиальной функции в сравнении с больными, имеющими благоприятное течение постгоспитального периода.

Исследование иммуноклеточного статуса у больных алкогольиндуцированной дилатационной кардиомиопатией (АКМП), ишемической болезнью сердца неалкогольного генеза (ИБС) и контрольной группы здоровых лиц выявило дефицит клеток адаптивного иммунитета: общей популяции Т-лимфоцитов, Т-хелперных клеток и В-лимфоцитов в обеих группах больных. Кроме того, обнаружено достоверное повышение клеток врожденного иммунитета: моноцитов и нейтрофилов с увеличением процента их активированных форм: нейтрофилов с «токсической» зернистостью, с признаками дегрануляции и аутофагии, нейтрофильных экстраклеточных ловушек (NETs) и моноцитов, перегруженных аккумулярованными липопротеинами низкой плотности с единичными «пенистыми» клетками.

В патогенезе алкогольиндуцированной дилатационной кардиомиопатии показана преимущественная роль хронического воспалительного процесса Тх17-типа, имеющего сильный аутоиммунный компонент, а неалкогольной кардиомиопатии ишемического генеза – преобладание воспаления Тх1- и Тх2-типов. Выявленные различия указывают на целесообразность использования при лечении АКМП терапии, направленной на индукторы и эффекторы Тх17-типа воспаления, а у больных ИБС неалкогольного генеза – Тх1- и Тх2-таргетной терапии.

Установлено, что в качестве главных запускающих механизмов воспалительной реакции у больных АКМП могут выступать окисленные липопротеины низкой плотности, а также вызываемое хронической алкогольной интоксикацией извращение реакции Т-лимфоцитов на стимуляцию опиоидных рецепторов.

В качестве высокочувствительного маркера нарушений коронарных функций на ранних стадиях предложен тест на определение активности сывороточной аргиназы.

Расчет отношения шансов показал, что носительство гомозиготного генотипа АА локуса rs699947, расположенного в промоторе гена VEGF-A, по сравнению с носительством гетерозиготного генотипа СА повышает относительную вероятность развития сердечно-сосудистой патологии у лиц с алкогольной зависимостью.

Только у носителей генотипа AA локуса rs699947, расположенного в промоторе гена VEGF-A, уровень VEGF-A в сыворотке крови больных алкоголизмом с заболеваниями сердечно-сосудистой системы был достоверно выше по сравнению с больными алкогольной зависимостью без соматической патологии.

Не установлено взаимосвязи между определенным генотипом исследованных полиморфных локусов промоторных областей генов IL-6 и IL-8, а также VEGF-A и уровнем соответствующих белковых продуктов в сыворотке крови.

Таким образом, полиморфный локус rs699947 гена VEGF-A наиболее вероятно взаимосвязан с развитием сердечно-сосудистой патологии и увеличенным уровнем соответствующего белкового продукта в сыворотке крови лиц с алкогольной зависимостью. Локус rs699947 расположен в промоторе гена VEGF-A, в связи с чем, однонуклеотидная замена в данном положении может оказывать влияние на транскрипционную активность гена, изменяя консенсусные последовательности сайтов связывания определенных транскрипционных факторов. Наличие генотипа AA локуса VEGF-A rs699947 повышает риск развития сердечно-сосудистой патологии при злоупотреблении алкоголем, что позволяет предположить патогенетическую значимость данных закономерностей. Можно полагать, что повышение уровня VEGF-A может играть как протективную роль в отношении сердечно-сосудистой системы при алкогольной интоксикации (поскольку ранее было установлено, что при дефиците VEGF развивается более выраженная дисфункция сердца при кардиомиопатии), так и индуктивную, поскольку повышенный уровень VEGF-A может быть связан с развитием кардиомиопатии.

Целями исследования в рамках подтемы «Создание методологических подходов к иммунопрофилактике (вакцинации) опийной наркомании» (отв. исп. д-р мед. наук, проф. *Н.Н. Гамалея*) были: изучить влияние оптимизированной схемы вакцинации крыс антиидиотипическими антителами к морфину, полученными из сыворотки крови кролика, на индукцию третичных антител к морфину с нейтрализующей наркотик биологической активностью, а также поведенческую активность животных и их ультразвуковую вокализацию (УЗВ); получение антиидиотипических (вторичных, Ат2) антител к производным морфина путем иммунизации лошади полученными ранее моноклональными первичными антителами к антигенам КММ–БСА и ГСМ–БСА [15–17; 19–23; 66; 72].

Поскольку в проведенном ранее исследовании была использована короткая схема вакцинации крыс, состоявшая из трех инъекций антигена, представляло интерес изучение возможности повышения титра третичных

антител за счет увеличения числа инъекций вакцинного антигена. Также необходимо было выяснить, влияет ли вакцина на поведение животных и не обладает ли она аддиктивными свойствами, поскольку несет в своей структуре иммуноглобулиновый «прообраз» морфина.

В результате проведенной работы нами были получены первичные поли- и моноклональные (МАт) антитела к производным морфина, которыми в дальнейшем были иммунизированы кролики и лошадь с целью получения антиидиотипических антител (вторичных, Ат2-М). Последние были использованы нами как вакцинный антиген, являющийся белковым «прообразом» первичного антигена – производного морфина.

Увеличение количества инъекций вакцины с 3 до 5 не привело к повышению титра третичных антител к морфину в сыворотке крови вакцинированных крыс.

Вакцинация предлагаемым антигеном (Ат2-М кролика) не оказывала значимого влияния на поведение крыс в установке «Открытое поле» и не проявляла аддиктивных свойств после инъекции налоксона.

Общая картина УЗВ, полученная для крыс вакцинированной группы, принципиально не отличается от УЗВ невакцинированной группы и является характерной для крыс данного пола и возраста при первом контакте с экспериментальными клетками. Все группы исследованных крыс отличаются от морфинзависимых крыс с опийным абстинентным синдромом, для которых характерно значительное преобладание УЗВ в «тревожном» диапазоне частот над УЗВ в «комфортном» диапазоне.

Третичные антитела к морфину, образованные в организме вакцинированных крыс, обладают биологической активностью, проявившейся способностью подавлять *in vitro* стимулирующее действие морфина на синтез ДНК в клетках глиобластомы человека Т98G.

Иммунизация лошади первичными моноклональными антителами мыши к производным морфина позволила получить гипериммунную сыворотку крови с высоким титром Ат2-М антител.

После аффинной очистки полученных антител были выделены Ат2-М, обладавшие морфиноподобным стимулирующим действием на синтез ДНК в разработанной нами тест-системе культивируемых клеток глиобластомы человека Т98G, опосредованным их влиянием на опиоидные рецепторы.

Разработанный вакцинный антиген от опиатной зависимости на основе лошадиных аффинно выделенных антиидиотипических (вторичных, Ат2-М) антител к производным морфина может быть применен в клинических испытаниях у человека после проведения необходимых доклинических испытаний.



Основной научной проблемой, на решение которой направлены исследования в рамках подтемы «**Комплексное изучение наследственных, нейрофизиологических и психофизиологических механизмов формирования болезней зависимости у подростков, рожденных от матерей с алкогольной и героиновой зависимостью**» (отв. исп. д-р мед. наук, проф. *Ю.Л. Арзуманов*), является изучение электрической активности коры и межполушарной асимметрии головного мозга у подростков с последствиями антенатальной интоксикацией алкоголем и героином и у подростков, рожденных от отцов, больных алкоголизмом [8–13; 49; 84; 85]. Актуальность исследования определена необходимостью комплексного изучения влияния употребления психоактивных веществ родителями на высшую нервную деятельность их детей, а также на риск развития у них алкогольной и наркотической зависимости.

В предыдущих исследованиях была проведена комплексная оценка состояния здоровья новорожденных, получивших внутриутробную интоксикацию героином и алкоголем. Анализ показал, что дети от матерей, употреблявших ПАВ, имеют более высокую частоту формирования врожденных пороков развития (ВПР) во всех органах и системах организма. Специфических нарушений развития не выявлено. Показано, что злоупотребление алкоголем и наркотиками во время беременности приводит к повышению вероятности выкидыша, преждевременных родов и мертворождений, нарушает рост и развитие плода. Дети от героинзависимых и алкогользависимых матерей имеют меньшие размер и массу тела, окружность головы; кроме того, у них выше частота формирования врожденных пороков развития, затрагивающих в основном сердечно-сосудистую и центральную нервную системы.

В дальнейшем нашей задачей было изучение когнитивных функций и исследование электрической активности мозга у подростков 10–14 лет с последствиями антенатальной интоксикацией алкоголем и героином, рожденных от матерей с алкогольной и героиновой зависимостью и от отцов, больных алкоголизмом.

Анализировались поздние волны вызванных потенциалов коры (P300, P600) и состояние подкорковых образований мозга в сравнении со здоровыми подростками того же возраста.

Исследуемые подростки имели достаточно выраженное снижение корковой активности, которое выразилось в уменьшении величины поздних положительных компонентов вызванного ответа и в увеличении их скрытого периода во всех регистрируемых областях. Таким образом, по результатам анализируемых параметров вызванного ответа коры головного мозга получены существенные нарушения взаимоотношений между левым и



правым полушариями, т.е. практически повторилась картина, которую мы наблюдали ранее, при исследовании группы больных алкоголизмом и наркоманиями.

По данным анализа поздних волн вызванного ответа коры мозга, отражающих в первую очередь состояние фокусированного внимания, можно говорить о том, что на этапе формирования высших когнитивных функций у исследуемой группы подростков из семей с алкогольной отягощенностью отмечается снижение уровня формирования способности к высокой концентрации внимания.

На основании исследования когнитивных функций у исследуемых групп выделены и описаны специфические нарушения, ведущее место среди которых занимают синдромы нарушений восприятия, пространства, зрительного и слухового восприятия, эмоционально-поведенческой сферы, вербально-логического мышления, а также изменения в зрительной и слуховой памяти.

На полученные в нашем исследовании данные мы обращаем специальное внимание, ибо они чрезвычайно важны с точки зрения обсуждения правополушарной гипотезы, согласно которой психоактивные вещества в большей степени влияют на правое полушарие мозга. Впервые по результатам анализа поздних положительных волн электрического вызванного ответа получены данные об ухудшении работы правого полушария мозга у детей, не имеющих контактов с алкоголем и героином, но родившихся в семьях с алкогольной и наркотической отягощенностью.

Таким образом, проведенные исследования выявили нарушения высших психических функций у лиц с внутриутробным поражением героином и алкоголем, а также отцов, больных алкоголизмом, отражающих нарушение функционального состояния корково-подкорковых структур, что дает возможность выделить не только факторы риска формирования нарушений высших психических функций, но и разработать наиболее эффективные коррекционно-развивающие программы по преодолению отклонений при формировании психической деятельности у подростков с наличием в анамнезе антенатальной интоксикации алкоголем и героином, и у лиц, рожденных от отцов, больных алкоголизмом, и тем самым подготовить их к более успешной социализации.

Продолжалась научная разработка подтемы **«Выявление и верификация генетических маркеров предрасположенности к болезням зависимости и выбора методов эффективной патогенетической терапии»** (отв. исп. д-р мед. наук *А.О. Кибитов*) [25–48; 50–61; 76–80; 89].

В ходе исследований получены:

- генетические маркеры риска развития зависимости от психостимуляторов, каннабиноидов (в т.ч. «спайсы») в рамках молекулярно-генетического профиля болезней зависимости от ПАВ по генам системы дофамина с уровнем совпадения генетических профилей зависимости от разных видов ПАВ около 60%;
- предварительные данные о генетических маркерах риска развития нехимических зависимостей (на примере зависимости от азартных игр) в рамках молекулярно-генетического профиля болезней зависимости от ПАВ по генам системы дофамина, о выявлении генетических маркеров высокого риска развития тяжелых осложнений синдрома отмены алкоголя (острых алкогольных психозов и судорожных припадков), предварительные данные о связи генетических маркеров риска развития наркологических заболеваний с поведенческими, личностными и социальными характеристиками подростков группы высокого социального риска;
- фармакогенетические маркеры эффективности терапии зависимости от опиатов блокаторами опиоидных рецепторов, полиморфизмы генов системы дофамина и опиоидных рецепторов.

Удалось провести оценку вклада каждого из элементов генопрофиля в эффективность оценки генетического риска и нагрузки семейной отягощенностью по наркологическим заболеваниям для алкоголизма и опиоидной наркомании. Для алкогольной зависимости максимальное генетическое влияние показано для возраста начала систематического злоупотребления (именно этот показатель является в максимальной степени генетически контролируемым), периода между знакомством с алкоголем и началом систематического злоупотребления, длительности терапевтической ремиссии, нормированной терапевтической резистентности и уровня первичной алкогольной эйфории. Для зависимости от опиатов (героин) максимальное генетическое влияние показано для возраста начала систематического злоупотребления, длительности периода поиска наркотика и нормированной терапевтической резистентности.

Продолжались исследования, направленные на выявление специфических молекулярно-генетических профилей наиболее распространенных болезней зависимости от алкоголя и от опиатов по полиморфным вариантам генов, контролирующих ряд нейромедиаторных и нейромодуляторных систем, вовлеченных в функционирование системы «награды» мозга — основного патофизиологического субстрата болезней зависимости (системы серотонина, ГАМК-глутамата, холецистокинина, эндогенной опиоидной системы). Завершена разработка панели полиморфных локу-

сов нейромедиаторных систем гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и глутамата для изучения связи полиморфизма генов, контролирующих эти системы с алкогольной зависимостью и построения в дальнейшем молекулярно-генетического профиля по генетическим маркерам этих систем.

Продолжались молекулярно-генетические исследования коморбидности алкогольной зависимости и расстройств депрессивного спектра, фармакогенетические исследования предикторов эффективности комбинированной терапии зависимости от опиатов налтрексоном и гуанфацином с использованием вновь разработанной панели полиморфных локусов нейромедиаторных систем гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и глутамата, фармакогенетический анализ сравнительной эффективности дисульфирама и лидевина в терапии алкогольной зависимости.

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 завершена с включением в ее состав полиморфизмов гена MDR1.

В период до 2020 г. проведенные научные исследования будут продолжены в рамках следующих тем государственного задания:

- Изучение патогенетических механизмов формирования зависимости от психоактивных веществ с использованием генетических, биохимических, иммунологических, нейрофизиологических и нейрокогнитивных подходов.
- Разработка инновационных методов аналитической токсикологии для диагностики, профилактики и экспертизы зависимостей различного этиогенеза.
- Определение уровней порогового содержания наркотических средств, психотропных веществ и их метаболитов для установления факта потребления контролируемых и запрещённых веществ.

Перед научным коллективом поставлены новые научные задачи:

- поиск новых генетических маркеров высокого риска развития болезней зависимости от психоактивных веществ и фармакогенетических маркеров эффективности патогенетической терапии наркологических заболеваний;
- исследование нарушений функций дофаминовой и опиоидной систем мозга при формировании экспериментальной алкогольной зависимости как фундаментальная основа для поиска новых эффективных средств профилактики и лечения;
- создание экспериментальных образцов оптимизированных вакцин на основе специфических первичных и вторичных антител к опио-

там для лечения и профилактики зависимости от наркотиков опийной группы;

- анализ связи полиморфизмов генов цитокинов с соматическими осложнениями у лиц, злоупотребляющих алкоголем;
- раннее выявление нейрофизиологических коррелятов нарушений функций мозга у юношей с семейной отягощенностью алкоголизмом и наркоманией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин П.К., Т.В. Проскурякова Т.В., Шамакина И.Ю., Устюгов А.А., Бачурин С.О. Сравнительный анализ экспрессии мРНК  $\alpha$ -синуклина в мозге крыс с различным уровнем потребления алкоголя. // *Нейрохимия*. – 2016. – Т. 33. – №4. – С. 316–322.
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  $\alpha$ - и  $\gamma$ -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. 72–79.
5. Анохина И.П. Основные биологические механизмы болезней зависимости от психоактивных веществ. // *Вопросы наркологии*. – 2017. – №2-3. – С. 15–41.
6. 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.
7. Анохина И.П., Клименко Т.В., Козлов А.А., Арзуманов Ю.Л., Габрильянц М.А., Гамалея Н.Б., Львова О.Ф., Носырев А.Е. Исследования в области биологической наркологии Национального Научного Центра наркологии – филиала ФГБУ «ФМИЦ ПН им. В.П. Сербского» в 2016 г. // *Вопросы наркологии*. – 2017. – №8. – С. 9–25.
8. Арзуманов Ю.Л., Абакумова А.А., Мадзигон В.Л. Состояние подкорковых образований мозга у лиц подросткового и юношеского возраста с

- семейной отягощенностью алкоголизмом и наркоманией. // Вопросы наркологии . – 2017. – №6. – С. 19–21.
9. *Арзуманов Ю.Л., Васечкин В.Б., Абакумова АА.* Нейропсихологическая реабилитация детей младшего школьного возраста с антенатальной интоксикацией героином в анамнезе : материалы VI Национального конгресса по социальной психиатрии и наркологии «Общественное психическое здоровье: настоящее и будущее». – Уфа, 2016. – С. 49–50.
  10. *Арзуманов Ю.Л., Васечкин В.Б., Калинина 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.
  11. *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.
  12. *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.
  13. *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.
  14. *Балашова А.А., Аришева О.С., Гармаш И.В., Тербилина Н.Н., Баронец В.Ю., Кобалава Ж.Д.* Цитокины и алкогольная болезнь печени. // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – №26(1). – С. 41–46.
  15. *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.
  16. *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.
  17. *Берзина А.Г., Станкова Н.В., Ульянова Л.И., Гамалея Н.Б., Капанадзе Г.Д.* Использование минисвиной светлогорской популяции в качестве биомодели для изучения иммунного ответа на введение иммуноглобулина G лошади. // Биомедицина. – 2016. – №4. – С. 47–53.
  18. *Векшина Н.Л., Анохин П.К., Веретинская А.Г., Шамакина И.Ю.* Гетеромерные комплексы D1-, D2-дофаминовых рецепторов: обзор

- литературных данных. // Биомедицинская химия. – 2017. – Т. 63. – Вып. 1. – С. 5–12.
19. *Гамалея Н.Б., Берзина А.Г., Ульянова Л.И.* Методологические основы создания вакцины для иммунотерапии зависимости от опиатов. // Вопросы наркологии. – 2017. – №4-5. – С. 23–56.
  20. *Гамалея Н.Б., Берзина А.Г., Ульянова Л.И.* Принципы разработки вакцин от опиатной зависимости. Состояние вопроса. // Вопросы наркологии. – 2017. – №6. – С. 23–25.
  21. *Гамалея Н.Б., Ульянова М.А., Берзина А.Г., Кротов Г.И., Ульянова Л.И.* Оценка биологической активности морфина, лоперамида и налоксона на культуре перевиваемой клеточной линии глиобластомы человека T98G. // Наркология. – 2017. – №1. – С. 39–44.
  22. *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.
  23. *Гамалея Н.Б., Фокин Ю.В., Ульянова Л.И., Берзина А.Г., Алимкина Л.А., Табаякова Л.А., Климова Т.А., Огнева Н.С., Капанадзе Г.Д.* Способность вторичных поликлональных антител к производным морфина (вакцины) индуцировать образование третичных антител с нейтрализующей морфин биологической активностью и влиять на поведенческую активность и ультразвуковую вокализацию вакцинированных крыс. // Наркология. – 2017. – №8. – С. 31–42.
  24. *Дубынин В.А., Сарычева Н.Ю., Анохин П.К., Шамакина И.Ю.* Ноцицептин/орфанин FQ и наркотическая зависимость. // Вопросы наркологии. – 2017. – №6. – С. 25–27.
  25. *Иващенко Д.В., Кибитов А.О., Сычев Д.А.* Фармакогенетика антипсихотиков на практике: обзор современной доказательной базы и перспектив персонализации фармакотерапии шизофрении. // Психическое здоровье. – 2017. – Т. 15. – №2. – С. 91–95.
  26. *Кибитов А.О.* Болезни зависимости от психоактивных веществ как «фармакогенетические» заболевания. // Вопросы наркологии. – 2017. – №4-5. – С. 129–152.
  27. *Кибитов А.О.* Возможности и перспективы фармакогенетических исследований в наркологии: профилактика, терапия, реабилитация. // Вопросы наркологии. – 2016. – №3. – С. 3–29.
  28. *Кибитов А.О.* Генетика наркологических заболеваний: клинико-биологический феномен семейной отягощенности. // Наркология. – 2015. – Т. 14. – №2. – С. 53–68.



29. *Кибитов А.О.* Генетические и фармакогенетические аспекты наркологических заболеваний: профилактика, терапия, реабилитация. // Вопросы наркологии. – 2017. – №8. – С. 89–92.
30. *Кибитов А.О., Анохина И.П.* Генетические основы этиологии и патогенеза болезней зависимости от психоактивных веществ. // Наркология. – 2016. – Т. 15. – №6 (174). – С. 84–104.
31. *Кибитов А.О.* Фармакогенетика болезней зависимости от психоактивных веществ. // Наркология: Национальное руководство. – 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 159–173.
32. *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.
33. *Кибитов А.О.* Фармакогенетические аспекты наркологических заболеваний. // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2016. – №1. – С. 17–28.
34. *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.
35. *Кибитов А.О., Анохина И.П.* Генетические основы этиологии и патогенеза болезней зависимости от психоактивных веществ. // Наркология. 2016. – Т. 15. – №6(174). – С. 84–104.
36. *Кибитов А.О., Анохина И.П.* Этиология и патогенез наркологических заболеваний: критическая роль генетических факторов. // Вопросы наркологии. – 2017. – №2-3. – С. 42–85.
37. *Кибитов А.О., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Шувалов С.А.* Генетические маркеры для клинического прогноза вариантов формирования, развития и течения наркологических заболеваний: материалы Всероссийской науч.-практ. конф. с международным участием «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы», г. Казань. – СПб.: Альта Астра, 2015. – С. 390–391.
38. *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.
39. *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.
40. *Кибитов А.О., Иващенко Д.В., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Шувалов С.А.* Сочетание полиморфизма генов DAT И DBH с семейной отягощенностью по алкогольной зависимости увеличивает риск развития судорожных приступов и алкогольных психозов у мужчин. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116. – №12. – С. 68–80.
  41. *Кибитов А.О., Иващенко Д.В., Сычев Д.А.* Фармакогенетический подход к повышению эффективности и безопасности антипсихотической фармакотерапии шизофрении. // Современная терапия психических расстройств. – 2017. – №1. – С. 2–13.
  42. *Кибитов А.О., Крупицкий Е.М., 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., Гриненко А.Я., Костен Т., Ниелсен Д., Звартау Э.Э.* Фармакогенетический анализ влияния генов дофаминовой и опиоидной систем на эффективность комбинированной терапии налтрексоном и гуанфацином больных опиоидной зависимостью. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116. – №11-2. – С. 36–48.
  43. *Кибитов А.О., Курьлев А.А., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Иващенко Д.В., Сулимов Г.Ю., Андреев Б.В.* Сочетание полиморфизмов генов дофаминового рецептора типа 2 (DRD2-141C INS/DEL) и протеинкиназы PKK2 (DRD2/ANKK1 TAQ1A) снижает генетический риск развития параноидной шизофрении. // Социальная и клиническая психиатрия. – 2017. – Т. 27. – №3. – С. 63–72.
  44. *Кибитов А.О., Палаткин В.Я., Блохина Е.А., Бродянский В.М., Крупицкий Е.М., Звартау Э.Э.* Возможности повышения эффективности налтрексона для стабилизации ремиссии при зависимости от опиатов: комбинированная терапия фармакогенетическая стратификация на основе патогенетического подхода. // Наркология. – 2017. – Т. 16. – №1(181). – С. 69–81.
  45. *Кибитов А.О., Проскуракова Т.В., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Агибалова Т.В., Шурина А.В., Ромашкин Р.А., Ясиновская Т.Н., Шохонина В.А., Бирюков Б.А.* Функциональный полиморфизм A118G гена  $\mu$ -опиоидного рецептора (OPRM1) у больных алкоголизмом и героиновой наркоманией с отягощенной наследственностью. // Наркология. – 2015. – №6. – С. 44–53.

46. Крупицкий 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.
47. Курылев А.А., Бродянский В.М., Андреев Б.В., Кибитов А.О. Влияние полиморфизмов гена цитохрома CYP2D6 на дозы антипсихотиков, длительность госпитализации и безопасность психофармакотерапии шизофрении в условиях реальной клинической практики. // Современная терапия психических расстройств. – 2017. – №1. – С. 14–21.
48. Курылев А.А., Бродянский В.М., Андреев Б.В., Кибитов А.О. Совместный эффект генов DRD2 и CYP2D6 на средние суточные дозы антипсихотиков в реальных условиях психиатрического стационара. // Психическое здоровье. – 2017. – Т. 15. – №5. – С. 26–35.
49. Лапин И.А., Абакумова А.А., Арзуманов Ю.Л. Возможности ранней объективной диагностики тяжелого течения алкоголизма по данным спектрального анализа ЭЭГ. // Вопросы наркологии. – 2017. – №6. – С. 74–76.
50. 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.
51. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В., Кибитов А.О. Депрессия как предиктор соматических заболеваний: патофизиологические предпосылки и генетический риск лаборатория молекулярной генетики. // Успехи физиологических наук. – 2017. – Т. 48. – №4. – С. 29–39.
52. Ненастьева А.Ю., Винникова М.А., Кибитов А.О., Адамян В.А. Влияние уровня генетического риска развития зависимости на клиническую картину наркологических заболеваний. // Материалы VI национального конгресса по социальной психиатрии и наркологии «Общественное психическое здоровье: настоящее и будущее», г. Уфа, 18–20 мая 2016 г. / под ред. З.И. Кекелидзе. – М.: ФМИЦПН им. В.П. Сербского, 2016. – С. 232–233.
53. 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.

54. *Николишин А.Е., Чупрова Н.А., Бродянский В.М., Соловьева М.Г., Кибитов А.О.* Поиск «наследственной» формы алкогольной зависимости: II тип по Клонинджеру, количественная оценка семейной отягощенности, динамика формирования синдрома отмены и оценка генетического риска. // Вопросы наркологии. – 2017. – №8. – С. 136–140.
55. *Николишин А.Е., Чупрова Н.А., Бродянский В.М., Соловьева М.Г., Кибитов А.О.* Типология алкогольной зависимости по Клонинджеру: поиск «наследственной» и «аффективной» форм алкогольной зависимости. // Вопросы наркологии. – 2017. – №6. – С. 93–96.
56. *Николишин А.Е., Чупрова Н.А., Бродянский В.М., Шурина А.В., Сулимов Г.Ю., Ромашкин Р.А.* Возможности прогноза темпа формирования и развития алкогольной зависимости: количественная оценка семейной отягощенности и уровень генетического риска. // Практическая медицина. – 2017. – Т. 2. – №1 (102). – С. 62–65.
57. *Николишин А.Е., Чупрова Н.А., Ромашкин Р.А., Соловьева М.Г.* Влияние генетических факторов на сроки формирования и развития алкогольной зависимости: семейная отягощенность и генетический риск. // Вопросы наркологии. – 2017. – №1. – С. 73–88.
58. *Николишин А.Е., Шейн В.В., Конорева А.Е., Кибитов А.О., Гофман А.Г.* Сочетание алкогольной зависимости и депрессии: трудности и особенности терапии лаборатория молекулярной генетики. // Современная терапия психических расстройств. – 2017. – №3. – С. 7–15.
59. *Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Кибитов А.О., Горобец Л.Н.* Атипичная депрессия: от фенотипа к эндофенотипу. // Социальная и клиническая психиатрия. – 2016. – Т. 26. – №3. – С. 5–16.
60. *Палаткин В.Я., Бродянский В.М., Кибитов А.О., Крупицкий Е.М., Блохина Е.А., Вербицкая Е.В., Звартау Э.Э.* Роль полиморфизма генов дофаминовой и опиоидной систем в эффективности стабилизации ремиссии зависимости от опиоидов комбинированной терапией гуанфацином и налтрексоном. // Вопросы наркологии. – 2017. – №6. – С. 98–100.
61. *Палаткин В.Я., Кибитов А.О., Блохина Е.А., Крупицкий Е.М., Звартау Э.Э.* Стабилизация ремиссии при зависимости от опиоидов: фармакологические и фармакогенетические аспекты. // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2016. – Т. 23. – №4. – С. 6–12.
62. *Панченко Л.Ф., Баронец В.Ю., Наумова Т.А., Пирожков С.В., Теребилина Н.Н., Шойбонов Б.Б.* Роль липопротеинассоциированного фермента параоксоназы-1 и его полиморфизмов в патогенезе эндотелиальной дисфункции и развитии соматических осложнений у больных алко-

- голизмом. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2016. – Т. 60. – №1. – С. 50–58.
63. *Панченко Л.Ф., Наумова Т.А., Тербилина Н.Н., Пирожков С.В., Баронец В.Ю., Шойбонов Б.Б., Гончаров А.С., Моисеев В.С.* Особенности полиморфизма параоксоназы-1 Q192г у лиц, страдающих алкогольной кардиомиопатией. // Наркология. – 2017. – №4. – С. 27–35.
64. *Панченко Л.Ф., Тербилина 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.
65. *Панченко Л.Ф., Тербилина 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.
66. Патент №2548802 Российской Федерации. Иммуноген для лечения и профилактики зависимости от опиатов / Н.Б. Гамалея, А.Г. Берзина, К.А. Шестаков, Г.Д. Капанадзе, А.О. Ревякин, Ю.В. Фокин; зарегистрирован в Гос. реестре изобретений Российской Федерации 26.03.2015; опублик. 20.04.2015; Бюл. №11.
67. *Перегуд Д.И., Панченко Л.Ф., Гуляева Н.В.* Дисбаланс нейротрофического фактора мозга (bdnf) как фактор патогенеза алкогольной зависимости. // Вопросы наркологии. – 2016. – №9-10. – С. 29–41.
68. *Проскурякова Т.В., Шамакина И.Ю., Шоханова В.А., Тарабарко И.Е., Анохина И.П.* Активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в условиях однократного и хронического действия психоактивных веществ и в период их отмены. // Наркология. – 2017. – Т. 16. – №10. – С. 84–98.
69. *Романова В.А., Гончаров А.С., Тербилина Н.Н., Моисеев В.С.* Поражение сердца при циррозе печени у больных, злоупотребляющих алкоголем. // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88. – №8. – С. 99–104.
70. *Соловьева М.Г., Николишин А.Е., Шурина А.В., Чупрова Н.А.* Протективный эффект аллеля DEL (RS45460698) гена бета-субъединицы 5-НТ3 рецептора (HTR3B) в отношении риска развития зависимости от алкоголя, но не зависимости от опиатов. // Вопросы наркологии. – 2017. – №9. – С. 75–88.
71. *Станишевская А.В., Векшина Н.Л., Львова О.Ф., Анохина И.П.* Участие глюкокортикоидной системы в формировании зависимости от алкоголя и морфина. // Вопросы наркологии. – 2017. – №6. – С. 33–35.
72. *Ульянова М.А., Гамалея Н.Б., Мастернак Т.Б., Воронин А.В., Кротов Г.И., Ульянова Л.И.* Сравнительная характеристика показателей кле-

- точного иммунитета больных с алкогольной и наркотической зависимостью. // Наркология. – 2016. – №5. – С. 41–47.
73. Шагиахметов Ф.Ш., Анохин П.К., Шамакина И.Ю. Вортиоксетин: механизмы мультимодальности и клиническая эффективность. // Социальная и клиническая психиатрия. – 2016. – №4. – С. 84–96.
  74. Шамакина И.Ю., Проскуракова Т.В., Анохин П.К., Шоханова В.А., Анохина И.П. Регуляция функций дофаминовой системы агонистами дофаминовых рецепторов: опыт неврологии при разработке препаратов для лечения алкогольной зависимости. // Вопросы наркологии. – 2017. – №8. – С. 172–173.
  75. Шамакина И.Ю., Проскуракова Т.В., Станишевская А.В., Анохин П.К., Шоханова В.А., Веретинская А.Г., Векшина Н.Л., Тарабарко И.Е., Анохина И.П. Экспериментальный поиск новых фармакологических препаратов для лечения алкогольной зависимости. // Вопросы наркологии. – 2017. – №2-3. – С. 86–108.
  76. Яковлев А.Н., Бродянский В.М., Шурина А.В., Ромашкин Р.А., Кибитов А.О. Прогноз употребления наркотиков подростками с аддиктивным поведением: черты характера и уровень генетического риска развития химической зависимости. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116. – №11-2. – С. 9–12.
  77. 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 ТС1-125 как маркеров потребления психоактивных веществ подростками. // Вопросы наркологии. – 2016. – №3. – С. 30–39.
  78. Яковлев А.Н., Пашкевич Н.В., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Витчинкина В.И., Коростин М.И., Сулимов Г.Ю., Шурина А.В., Николишин А.Е. Поведенческие расстройства у подростков при различных уровнях генетического риска развития наркологических заболеваний. // Вопросы наркологии. – 2016. – №11-12. – С. 54–70.
  70. Яковлев А.Н., Пашкевич Н.В., Витчинкина В.И., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Шурина А.В., Р.А. Ромашкин Р.А., Ткачев Т.А., Коростин М.И. Влияние микросоциальных факторов на аддиктивное поведение у подростков в зависимости от уровня генетического риска наркологических заболеваний лаборатория молекулярной генетики. // Практическая медицина. – 2017. – Т. 2. – №1(102). – С. 66–70.
  80. Яковлев А.Н., Пашкевич Н.В., Пажитных Д.В., Ткачев А.А., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Шурина А.В., Ромашкин Р.А., Витчинкина В.И. Поиск генетических и психологических маркеров риска потребления наркотиков подростками с аддиктивным поведением в рамках

- первичной профилактики: предварительные результаты пилотного исследования в Липецке. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2017. – №2. – С. 5–11.
81. *Anokhin P., Proskuryakova T., Shokhonova V., Shamakina I.* Dopamine D2-agonist cabergoline increases brain-derived neurotrophic factor mRNA expression in the rat midbrain and demonstrates anxiolytic-like behavioral effects. // *European Neuropsychopharmacology* – 2017. – Vol. 27. – Suppl 4. – P. S648.
  82. *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. – Suppl. 2. – P. S668–S669.
  83. *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.
  84. *Arzumanov Yu.I., Abakumova A.A., Madzyhon V.I.* Functional disorders of the subcortical brain formations from persons having family burdenedness alcoholism and drug addiction. // *Znanstvena misel journal*, Slovenia. – 2017. – N5. – Vol. 1. – P. 46–52.
  85. *Arzumanov Yu.I., Vasechkin V.B., Abakumova A.A., Madzyhon V.I.* Formation of the htuson of teenagers burdened with a family disease of substance dependence // *Paradygmaty kultury bezpieczenstwa* – Poznan, 2016. – P. 71–78.
  86. *Peregud D.I., Fraiman S.V., Tishkina A.O., Sokhranyaeva L.S., Lazareva N.A., Onufriev M.V., Stepanichev M.Y., Gulyaeva N.V.* Effects of early neonatal proinflammatory stress on the expression of BDNF transcripts in the brain regions of prepubertal mail rats. // *Russian Journal of Genetics: Applied Research*. – 2017. – Vol. 7. – N1. – P. 121–127.
  87. *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.
  88. *Razumkina E., Nizharadze M., Anokhin P., Shamakina I., Kamensky A.* Prenatal alcohol exposure disrupts dopamine-related gene expression in the rat midbrain. // *European Neuropsychopharmacology*. – 2017. – Vol. 27. – Suppl. 4. – P. S1045–S1046.



89. Zastrozhin M.S., Brodyansky V.M., Skryabin V.Y., Grishina E.A., Ivashchenko D.V., Ryzhikova K.A., Savchenko L.M., Kibitov A.O., Bryun E.A., Sychev D.A. Pharmacodynamic genetic polymorphisms affect adverse drug reactions of haloperidol in patients with alcohol-use disorder. // Pharmacogenomics and Personalized Medicine. — 2017. —Vol. 10. — P. 209–215.

**MEDICAL AND BIOLOGICAL STUDIES ON THE MECHANISMS  
OF SUBSTANCE DEPENDENCE IN THE NATIONAL SCIENTIFIC  
RESEARCH CENTRE ON ADDICTIONS IN 2017**

Anokhina I.P., Klimenko T.V., Gabrilyants M.A., Lvova O.F.

V. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology  
National Scientific Research Centre on Addictions  
3, Malyi Mogiltsevsky per., Moscow, 119002, Russia

The article presents an overview of the research carried out by the team of the department of medical and biological problems in cooperation with the department of clinical addictology at the final stage of the implementation in 2015-2017 of the topic of the State task «Study of pathogenetic mechanisms of the dependency on psychoactive substances using an integrated clinical and biological approach, including genetic, biochemical, immunological, neurophysiological, and neurocognitive approaches». Brief information is given on the main directions of further research within the framework of the new topic of the State task, the implementation of which is designed for the next 3-year period until 2020, in the context of providing the National Scientific Research Centre on Addictions organizational and methodological guidance in research, analytical work and making proposals for improving medical care in addiction psychiatry.

**Keywords:** *scientific research, biological addictology, psychoactive substances, alcoholism, drug addiction, addictive diseases, electrophysiology, immunochemistry, medical genetics, biochemistry.*