

НАРКОЛОГИЯ: ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ: МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ННЦ НАРКОЛОГИИ В 2018 г.

Анохина И.П., Львова О.Ф., Клименко Т.В.

klimenko17@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии и. В.П. Сербского
Национальный научный центр наркологии
119002, г. Москва, Мал. Могильцевский пер., 3

Статья поступила 22.01.2019

Представлен обзор основных результатов исследований отдела медико-биологических проблем ННЦ наркологии в 2018 г. по теме государственного задания: «Изучение патогенетических механизмов формирования зависимости от психоактивных веществ с использованием комплексного клинико-биологического подхода, включающего генетические, биохимические, иммунологические, нейрофизиологические и нейрокognитивные подходы».

Ключевые слова: наркология, зависимость от психоактивных веществ, алкогольная зависимость, зависимость от опиатов, алкоголь, морфин, производные морфина, опиаты, каннабиноиды, нарушения фетального алкогольного спектра, генетика, генетический полиморфизм, генетический риск, фармакогенетика, экспрессия генов, алкогольный гепатит, цирроз печени, дофаминовые и опиоидные рецепторы, иммунный ответ, антиидиотипическая вакцина, антитела, психологические и психофизиологические методы, психостимуляторы, синдром отмены алкоголя, острые алкогольные психозы, профилактика.

В 2018 г. коллективом отдела медико-биологических проблем наркологии Национального научного центра наркологии, филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им В.П.

Об авторах:

Анохина Ирина Петровна – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель отдела медико-биологических проблем наркологии Национального научного центра наркологии, филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России.

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

Клименко Татьяна Валентиновна – д-р мед. наук, профессор, директор ННЦ наркологии, филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России.

Сербского» Минздрава России (ННЦ наркологии), были проведены научные исследования в рамках темы государственного задания «Изучение патогенетических механизмов формирования зависимости от психоактивных веществ с использованием, комплексного клинико-биологического подхода, включающего генетические, биохимические, иммунологические, нейрофизиологические и нейрокогнитивные подходы».

Научная разработка по подтеме «Поиск новых генетических маркеров высокого риска развития болезней зависимости от психоактивных веществ и фармакогенетических маркеров эффективности патогенетической терапии наркологических заболеваний» (отв. исп. д-р мед. наук *А.О. Кубитов*) [4; 14; 17; 20; 21; 22; 23; 24; 25; 26; 27; 28; 29; 30; 31; 32; 33; 34; 36; 37; 38; 39; 40; 41; 42; 43; 52] продолжает и развивает предыдущие исследования лаборатории молекулярной генетики.

Среди населения существует группа высокого генетического риска развития болезней зависимости от ПАВ: 11–15% популяции [23; 24]. Начиная употребление ПАВ, такие индивидуумы очень быстро заболевают и относятся к категории тяжелых больных, часто резистентны к стандартной патогенетической терапии, течение зависимости у них, как правило, безремиссионное с быстрым и неблагоприятным исходом. Эти лица требуют особого внимания специалистов, проведения ранней профилактики и интенсивной терапии, нуждаются в ранней и эффективной диагностике (до начала заболевания или в момент обращения). Выявление таких лиц, в том числе методами молекулярно-генетической диагностики, проведение среди них соответствующих профилактических мероприятий может значительно снизить заболеваемость наркоманиями и алкоголизмом [23; 24].

Нейрохимической основой феномена зависимости от ПАВ считается хроническая дисфункция ДА нейротрансмиттерной системы мозга, в первую очередь затрагивающая систему подкрепления [2], а гены, кодирующие ферменты и рецепторы этой системы, являются центральным звеном взаимосвязанного генетического ансамбля, нарушения в работе которого могут являться непосредственным субстратом предрасположенности или высокого биологического риска возникновения наркотической зависимости. Полиморфные варианты этих генов могут быть связаны с индивидуальной предрасположенностью к злоупотреблению ПАВ [24; 22].

В последние годы были получены данные, позволившие начать разработку методов ранней генодиагностики предрасположенности к потреблению психоактивных веществ, и, как следствие, дифференцированного подхода к лечению на основе персонализированных трансляционных подходов с использованием принципов фармакогенетики. [24; 22; 32].

Ранее на больших выборках мужчин и женщин получены убедительные данные о существовании молекулярно-генетического профиля (генопрофиля) бо-

лезней зависимости от ПАВ, были выявлены генетические маркеры высокого риска развития наркологических заболеваний (зависимость от алкоголя, зависимость от опиатов (героин) в виде набора полиморфных вариантов генов системы дофамина. В сравнительном когортном исследовании мужчин – стационарных пациентов с алкогольной (F10.2, n = 548) и опишной (героин) зависимостью (F11.2, n = 253) в сравнении с группой здоровых индивидуумов (n = 259) [5] удалось выявить достоверные различия частот встречаемости полиморфизмов – элементов генопрофиля болезней зависимости от ПАВ [25; 28].

Построенный на основании теоретических предпосылок генопрофиль болезни зависимости от ПАВ оказался эффективным инструментом молекулярно-генетической диагностики генетического риска зависимости от ПАВ, все элементы генопрофиля оказались связаны с болезнями зависимости, хотя и в разной степени. Этот факт делает возможным успешное применение генопрофиля в качестве диагностической системы для оценки как общего, так и специфического (отдельно алкоголизма и героиновой наркомании) генетического риска [25; 28].

Удалось провести оценку вклада каждого из элементов генопрофиля в эффективность оценки генетического риска и нагрузки семейной отягощенностью по наркологическим заболеваниям для алкоголизма и опишной наркомании. Эффективность оказалась различной для разных маркеров и разных видов зависимости от ПАВ, при этом базовые универсальные маркеры по генам DRD2 и TH показали высокую эффективность во всех случаях [25; 28].

Получена оценка уровня прямого генетического влияния генов DA системы на ряд клинических параметров развития наркологических заболеваний в рамках концепции траектории развития как модели клинического фенотипа с использованием количественных переменных [24].

В рамках раздела научной темы по выявлению и верификации генетических маркеров предрасположенности к болезням зависимости в 2018 г. проводились исследования по нескольким основным направлениям.

1. Проверка валидности генопрофиля на репрезентативных выборках пациентов с зависимостью от разных видов ПАВ: психостимуляторы, каннабиноиды (в том числе «спайсы»).

Продолжен набор банка ДНК больных (мужчины и женщины), имеющих зависимость от различных психоактивных веществ: каннабиноиды (78 чел.), стимуляторы (144 чел.), «спайсы» (65 чел.). В 2018 г. было выполнено генотипирование ДНК по 10 полиморфным локусам 6 генов DA системы (DRD2 – 2 локуса, DRD4 – 2 локуса, DAT – 2 локуса, DBH – 2 локуса, TH и COMT). Построены генопрофили DA системы у всех исследуемых больных. Предварительные результаты дают основания предполагать, что генопрофили болезней зависимости от разных видов ПАВ близки, хотя имеются различия по генам DRD4, DAT, COMT и DBH. В дальнейшем планируется расширение набираемых групп до достижения статистически значимых объемов и проведение сравнительного анализа генопрофилей по ге-

нам ДА системы с таковыми у ранее изученных групп больных с зависимостью от алкоголя и опиатов (героин).

2. Проверка валидности генопрофиля как инструмента ранней первичной профилактики развития наркологических заболеваний и связи с чертами личности и характера у подростков высокого социального риска.

Проведено определение генетического риска формирования химической зависимости по генопрофилю из 5 локусов дофаминергической системы (4 локуса генов дофаминовых рецепторов 2 и 4 типов, ген тирозингидроксилазы) и оценка характеристик личности (черты личности и характера) у 78 подростков, направленных на учет в наркологический диспансер в связи с употреблением алкоголя в общественных местах. В связи с тем, что изучались закономерности возникновения именно аддиктивного поведения, из исследования исключались лица, больные синдромом зависимости. Исключению подлежали и те подростки, в отношении которых сведения объективного анамнеза отсутствовали или противоречили субъективным данным и результатам клинического осмотра и лабораторного исследования. Всем респондентам проведено химико-токсикологическое исследование мочи, определение уровня карбогидрат-дефицитного трансферрина венозной крови, а также клинический осмотр врачом психиатром-наркологом.

Генетическая панель включала 5 полиморфных локусов 3 ключевых генов ДА системы: дофаминовых рецепторов типов 2 (DRD2) и 4 (DRD4) и фермента тирозингидроксилазы (TH). Маркерами общего риска считали генотипы A1/A2 локуса DRD2 Taq I и N1/N2 локуса DRD2 Nco I, генотипы 6.6, 7.9 и 8.10 локуса HUMTH01-VNTR; маркерами специфического риска считали аллели A2, A4, A7, A8 локуса DRD4V48, аллели S локуса DRD4V120. Наличие маркеров общего риска оценивается в один балл, маркеров специфического риска – в 0,5 балла, итоговый уровень генетического риска (УГР) получали суммированием баллов. В связи с малым размером исследуемой выборки в данном исследовании УГР распределялся на две категории: низкий риск – до 1 балла, риск высокий – 1,5 балла и выше. Все подростки проходили тестирование с помощью опросника «Шкала черт личности, темперамента и характера» Клонинджера (TCI-125). Для достижения цели исследования обследуемые были разбиты на 4 группы: трезвые подростки с низким УГР, трезвые подростки с высоким УГР, аддикты с низким УГР, аддикты с высоким УГР. В исследовании было проведено «ослепление» данных: сведения об УГР не сообщались психологам, проводившим интервью с обследуемым. Исследование продолжается с возможностью проспективного 5-летнего наблюдения за когортой подростков.

3. Выявление генетических маркеров высокого риска развития тяжелых осложнений синдрома отмены алкоголя: острых алкогольных психозов и судорожных припадков.

Проводили анализ связи полиморфизма генов системы серотонина (белок-переносчик серотонина, рецепторы серотонина трех типов) с риском разви-

Таблица 1. Генетическая панель системы ГАМК и глутамата

Ген	продукт	Физиологическая роль	Полиморфизм
GABRA6	альфа6 субъединица ГАМК-рецептора	Лиганд-зависимый ионный канал в химических синапсах нервной системы, который тормозит передачу нервного возбуждения и управляется с помощью ГАМК (основного нейротрансмиттера мозга)	rs3219151
GABRG2	гамма2 субъединица ГАМК-рецептора		rs211014
GABRA2	альфа2 субъединица ГАМК-рецептора		rs567926 rs279858
GRIN2A	эпсилон-1 субъединица NMDA подтипа глутаматных рецепторов	Под действием глутамата рецепторы открывают Ca ²⁺ -каналы и запускают Ca ²⁺ из межклеточного пространства в нейроплазм	rs4587976 rs1071502 rs1366076
GRIN2A (NR2A)			rs2072450 rs9924016
GRIK-GluR5	субъединица GluR5 каинатного подтипа глутаматных рецепторов	Каинатные рецепторы образуют ионные каналы, проницаемые для ионов натрия и калия. Активация каинатных рецепторов пресинаптической мембраны модулирует выпуск тормозного нейромедиатора ГАМК	rs 2832407
Fyn gene	Фермент тирозинкиназа Fyn	Фосфорилирует NR2A and NR2B субъединицы NMDA рецепторов, изменяя их свойства и характеристики	-93A/G (137346 T/C)
GAD65 (GAD2)	фермент глутамат-декарбоксилаза с молекулярной массой 65 кДа	Фермент, катализирующий преобразование глутамата в ГАМК посредством декарбоксилирования	-243 A>G SNP (rs2236418)
GAD67 (GAD1)	фермент глутамат-декарбоксилаза с молекулярной массой 67 кДа		rs 1978340

тия тяжелых осложнений синдрома отмены алкоголя (COA) – острых алкогольных психозов (ОАП) и судорожных припадков (СП). Проведено генотипирование пациентов с алкогольной зависимостью – мужчин (125 чел.) Генотипирование будет продолжено до формирования репрезентативных выборок достаточного объема. Результаты исследования могут быть использованы для оценки индивидуального риска развития ОАП и СП в целях их ранней профилактики и клинического прогноза.

4. Выявление специфических молекулярно-генетических профилей болезней зависимости от алкоголя и от опиатов по полиморфным вариантам генов, контролирующим нейромедиаторную систему ГАМК-глутамат.

Начато генотипирование пациентов с алкогольной зависимостью по генам нейромедиаторных систем гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и глутамата для изучения связи полиморфизма этих генов с болезнями зависимости от ПАВ и построения в дальнейшем молекулярно-генетического профиля. Проведено генотипирование 114 пациентов и 128 здоровых индивидуумов.

5. Изучение возможностей использования оценки уровня генетического риска развития наркологических заболеваний в рамках реабилитационных программ у пациентов с зависимостью от разных видов ПАВ.

Изучены пациенты с диагнозом зависимости от ПАВ (алкоголь, опиаты, психостимуляторы, каннабиноиды (в том числе «спайсы»)) ($n = 87$, 25% женщин), прошедшие комплексную (стационарный и амбулаторный этапы) реабилитационную программу (РП) длительностью 3–9 мес. Согласно предварительным данным, распределение уровней генетического риска в группах пациентов с зависимостью от разных видов ПАВ идентично, что подтверждает патогенетическое единство болезней зависимости и дает основания использовать молекулярно-генетический профиль по генам ДА системы как универсальный диагностический инструмент для оценки генетического влияния. Оценка уровня генетического риска методами молекулярно-генетической диагностики может значительно повысить эффективность реабилитации наркологических больных. Набор пациентов для генетического анализа будет продолжаться до набора репрезентативных когорт и проверки первичных результатов пилотного проекта 2015 г.

6. Молекулярно-генетическое исследование коморбидности алкогольной зависимости и расстройств депрессивного спектра.

В 25–30% случаев алкогольная зависимость сочетается с депрессивными расстройствами, которые наблюдаются на всех этапах заболевания и характеризуются малой дифференцированностью, полиморфностью и изменчивостью. Сочетание алкогольной зависимости и депрессивного расстройства существенно затрудняет диагностику и терапию, ухудшает прогноз с частой инвалидизацией пациентов, снижением качества жизни и социальной стигматизацией.

Представления об этиологии и патогенезе алкогольной зависимости и депрессивных расстройств базируются на близких концептуальных парадигмах и имеют множественные пересечения и ряд общих механизмов. Алкогольная зависимость, и депрессивные расстройства являются частью большого класса болезней с наследственным предрасположением, мультифакторного характера и полигенной природы. В рамках биопсихосоциальной модели подверженность заболеваниям или риск их развития варьируется у разных индивидуумов в широких пределах и зависит от сложного сочетания трех групп факторов – биологических (генетических), личностных и социальных. Личностные факторы имеют также высокий уровень генетического контроля, результаты влияния микросоциальных факторов во многом опосредуются генетически заданными механизмами реакции на стресс, что в совокупности обуславливает критический уро-

вень генетического влияния на уровень индивидуального риска формирования заболевания [24].

Непосредственный вклад генетических факторов в этиопатогенез аффективных расстройств и алкогольной зависимости значителен и составляет: биполярное расстройство – 85%, алкогольная зависимость – 56%, большое депрессивное расстройство – 37%. Результаты исследований по распространенности алкогольной зависимости в семьях больных депрессией остаются противоречивыми: некоторые авторы наблюдали повышенный риск алкогольной зависимости, тогда как другие не обнаруживали различий. Тем не менее риск возникновения депрессии у лиц, страдающих алкогольной зависимостью, в два раза выше, чем в общей популяции. Семейная отягощенность, как клиническое проявление генетической предрасположенности, имеет перекрестный характер в отношении алкогольной зависимости и депрессивных расстройств, оба заболевания часто встречаются в семьях совместно. Показано, что алкогольная отягощенность существенно утяжеляет течение депрессивного расстройства, а депрессивные расстройства у пациентов с алкогольной зависимостью связаны со специфическим генетическим влиянием.

В патогенезе депрессии принимают участие и взаимодействуют биологические факторы, такие как генетическая предрасположенность, изменения в нейромедиаторных системах, эндокринологические факторы, биологические ритмы и психосоциальные факторы. Моноаминовая гипотеза развития депрессии, подчеркивающая первостепенную роль нейромедиаторных систем, существует уже более 40 лет и предполагает, что патофизиологической основой депрессии является истощение продукции одного или нескольких биогенных аминов – серотонина, норадреналина и дофамина, – в центральной нервной системе. Результаты современных исследований свидетельствуют о наличии моноаминового дефицита при депрессиях. Однако при депрессии возникают более сложные нарушения, не ограниченные нарушениями деятельности моноаминовых систем мозга, и существуют и иные гипотезы ее патогенеза, но ни одна из них не удовлетворяет требованиям, предъявляемым к «единой теории депрессии».

Предполагается, что депрессия является клинически и этиологически гетерогенным заболеванием. Тем не менее все современные исследования учитывают влияние обмена биогенных аминов, как в классической моноаминовой теории депрессии, так и в хронобиологической теории. Так, например, считается, что стресс-факторы запускают каскад нейробиологических изменений, которые нарушают нормальную работу нейромедиаторных систем. Гипотеза нейропатологии биполярного расстройства основывается на результатах исследований, в ходе которых у пациентов после однократного назначения холинолитических препаратов уровень нейромедиаторов повышался, вызывая манию, и затем, снижаясь, приводил к депрессии. С тех пор различные исследования подтвердили изменение уровня моноаминов у больных биполярным аффективным расстройством.

Ведущей нейрохимической гипотезой патогенеза алкогольной зависимости является также моноаминовая, а именно дофаминовая теория. Алкоголь влияет на работу системы подкрепления или награды (reward system), связанной с поведенческой мотивацией и вознаграждением, основным нейромедиатором которой является дофамин. Как предполагается, длительное хроническое употребление алкоголя приводит к дестабилизации и разбалансировке системы регуляции ДА нейромедиации в системе подкрепления и формируется так называемый «порочный круг», лежащий в основе формирования зависимости от алкоголя [2]. Несмотря на то что имеются доказательства нейрофизиологических и нейрохимических взаимосвязей между алкогольной зависимостью и депрессивными расстройствами, количество исследований на эту тему ограничено.

Генетические факторы играют важную роль в развитии депрессии и могут повлиять на склонность к возникновению алкогольной зависимости и развитию нарушений в областях головного мозга, участвующих в эмоциональных процессах, таких как лимбические структуры, червь мозжечка, гиппокамп, мозолистое тело. Важнейшей областью патогенетического перекреста алкогольной зависимости и депрессивных расстройств является моноаминовая и в большой степени ДА нейромедиаторная система и системы ее генетического контроля, причем патофизиологическая роль системы подкрепления важна, как предполагается, для этиопатогенеза как алкогольной зависимости, так и депрессивного расстройства. Выявление клинических особенностей формирования и течения коморбидной патологии необходимо для изучения генетических аспектов сочетания алкогольной зависимости и депрессивных расстройств, что предоставит новые возможности для профилактики и ранней диагностики и будет полезно для разработки персонализированных терапевтических подходов. Продолжен набор групп пациентов с коморбидной патологией и с алкогольной зависимостью с целью выявления молекулярно-генетических маркеров высокого риска развития коморбидной патологии по генам системы дофамина. Проведено генотипирование 56 пациентов с коморбидной патологией и 58 пациентов с алкогольной зависимостью. Проводится статистический анализ клинических, психометрических и генетических данных исследования.

Отдельный раздел научной темы исследований посвящен поиску генетических маркеров эффективности патогенетической терапии наркологических заболеваний, в рамках которого решалась задача фармакогенетического анализа сравнительной эффективности дисульфирама и лидевина в терапии алкогольной зависимости. Ранее было показано совместное влияние генов дофаминовой и опиоидной систем мозга на эффективность стабилизации ремиссии налтрексоном [33] и комбинацией налтрексона и гуанфацина [32] у пациентов с синдромом зависимости от опиатов. Проведено генотипирование 118 пациентов по полиморфным вариантам 26 генов различных нейромедиаторных систем в рамках патогенетически обоснованной фармакогенетической панели. Завершается статистический анализ результатов исследования.

В рамках подтемы «Исследование нарушений функций дофаминовой и опиоидной систем мозга при формировании экспериментальной алкогольной зависимости как фундаментальная основа для поиска эффективных средств профилактики и лечения» (отв. исп. канд. биол. наук *И.Ю. Шамакина*) в 2018 г. продолжено экспериментальное изучение молекулярных механизмов дисфункции мезолимбической дофаминовой системы, лежащих в основе депрессии и ангедонии у больных алкоголизмом и их потомства [1; 3; 5; 6; 47; 48; 49; 50; 51; 53; 54; 55; 56].

Были поставлены следующие задачи:

1) изучить особенности экспрессии генов дофаминовых и опиатных рецепторов и опиоидных пептидов в мозге крыс с различным уровнем алкогольной мотивации;

2) оценить возможность прогнозирования эффективности антагонистов опиатных рецепторов у животных с хронической алкогольной интоксикацией (пилотное исследование);

3) изучить особенности формирования аддиктивного поведения и экспрессии генов мезокортиколимбической дофаминовой и опиатной систем мозга у животных с пренатальной алкогольной интоксикацией.

В результате проведенного исследования показано, что формирование алкогольной мотивации у крыс в экспериментальной модели добровольного потребления этанола сопровождается изменением транскрипции генов опиатных рецепторов и их эндогенных лигандов, контролирующих функции мезолимбической дофаминовой системы мозга [5; 6; 51; 53; 56]. Полученные данные свидетельствуют о возможности долговременного нарушения ауторегуляторных механизмов в мезолимбической дофаминовой системе у животных с высокой алкогольной мотивацией, что может лежать в основе индивидуальной предрасположенности к развитию алкогольной зависимости. Важную роль в регуляции функций мезолимбической системы могут играть опиоидные пептиды динарфин и ноцицептин. Снижение тонуса этих систем, осуществляющих отрицательную регуляцию гедонического гомеостаза, может быть причиной более высокого уровня экстраклеточного дофамина и, соответственно, предпочтения алкоголя животными с прогрессивным ростом его потребления. В работе Шагиахметова Ф.Ш. с соавт. было показано снижение уровня экспрессии мРНК продинорфина и проноцицептина в стриатуме и миндалине мозга животных с высокой алкогольной мотивацией [51]. Эти нарушения представляются важным этиопатогенетическим фактором, определяющим дисфункцию защитных механизмов, контролирующих потребление, и, как следствие, более высокую гедоническую ценность алкоголя у предпочитающих его животных.

Сходные изменения, а именно снижение уровня мРНК дофаминовых и опиоидных рецепторов, а также синаптических белков (а-синуклеин и др.) в структурах мезолимбической системы обнаружены у взрослых животных, перенесших пренатальную алкогольную интоксикацию [5; 48; 53]. Роль эпигенетического

репрограммирования под влиянием экзогенных факторов, включая алкоголь, в критические периоды развития и формирования фенотипа взрослого организма является важной фундаментальной проблемой и имеет как теоретическую, так и практическую значимость [47; 48; 49; 50; 54; 55]. С практической точки зрения выяснение молекулярных основ поведенческих нарушений и аддиктивного поведения пренатально алкоголизированных животных приведет к более полному пониманию патогенеза нарушений фетального алкогольного спектра и разработке эффективных средств их профилактики и терапии. Результаты проведенного исследования будут использованы в дальнейшей работе для направленного поиска новых мишеней для терапии алкогольной зависимости.

Научной целью подтемы «**Анализ связи полиморфизмов генов цитокинов с соматическими осложнениями у лиц, злоупотребляющих алкоголем**» (отв. исп. канд. мед. наук *Н.Н. Тербилина*) было исследование механизмов и поиск маркеров развития и течения алкогольной болезни печени (АБП), что является актуальным направлением исследований [13; 35; 44; 45; 46]. Поскольку заболевания печени развиваются не у всех потребителей алкоголя, страдающих зависимостью, вероятно, индивидуальная предрасположенность и течение АБП в значительной степени детерминируются генетически. В связи с этим целью исследования было изучение особенностей распределения вариантных аллелей полиморфных локусов, расположенных в промоторных областях генов провоспалительных интерлейкинов IL-6, IL-8 и гена фактора некроза опухоли TNF- α , в выборках больных алкогольной зависимостью без клинических признаков соматических осложнений и больных алкоголизмом с заболеваниями печени, а также выявление потенциальной взаимосвязи генотипа с содержанием IL-6, IL-8 и TNF- α в сыворотке крови.

Настоящая работа выполнялась на базе терапевтического отделения ГКБ №64 г. Москвы и клинических отделений ННЦН, филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского». Были сформированы 4 экспериментальные группы, состоящие из больных с алкогольной зависимостью: больные алкоголизмом без соматической патологии, а также больные алкоголизмом с выраженной патологией со стороны печени (пациенты с хроническим алкогольным гепатитом, пациенты с диагностированным острым алкогольным гепатитом, больные с циррозом печени).

Уровень провоспалительных интерлейкинов IL-6, IL-8 и TNF- α в сыворотке крови оценивали посредством твердофазного иммуноферментного анализа. Аллельные варианты полиморфных локусов IL-6 (rs1800795), IL-8 (rs4073) и TNF- α (rs1800629) были определены посредством проведения полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Развитие патологии печени на фоне злоупотребления алкоголем сопровождается выраженным повышением уровня провоспалительных интерлейкинов

IL-6 и IL-8 и в меньшей степени TNF- α , по сравнению с группой алкогользависимых пациентов без соматической патологии.

Анализ частоты встречаемости генотипов и аллелей исследованных полиморфных локусов выявил, что генотип TT локуса rs4073 гена IL-8 достоверно чаще встречался у пациентов с хроническим алкогольным гепатитом (ХАГ) и острым алкогольным гепатитом (ОАГ) по сравнению с группой без соматической патологии. Расчет отношения шансов показал достоверное независимое влияние данного полиморфизма на развитие хронического алкогольного гепатита (ХАГ).

Не установлено различий по частоте генотипов и аллелей локуса rs1800629 промотора гена фактора некроза опухоли TNF- α и rs1800795 гена IL-6 между исследуемыми группами.

Полученные результаты потенциально могут поставить на качественно более высокий уровень терапевтические мероприятия, проводимые при оказании помощи наркологическим больным с АБП.

Для выявления механизмов действия вакцин от наркотической зависимости в рамках подтемы **«Создание экспериментальных образцов оптимизированных вакцин на основе специфических и вторичных антител к опиатам для лечения и профилактики зависимости от наркотиков опиной группы»** (отв. исп. д-р мед. наук, проф. *Н.Б. Гамалея*) были проведены два этапа исследования [15; 16; 18; 19]. Цель первого этапа исследования – изучить иммунный ответ у мини-свиней на введение антигена, представляющего собой смесь двух производных морфина, конъюгированных с белком, а также получить антитела к этим производным для дальнейшего изучения их биологических свойств и проследить динамику накопления антител в крови мини-свиньи после одного цикла иммунизации в течение одного года. Предложена схема иммунизации мини-свиней Светлогорской популяции производными морфина, конъюгированными с бычьим сывороточным альбумином. Показана специфичность к морфину антител, выделенных из иммунной сыворотки. Антитела в крови испытуемого животного сохранялись в течение года. Наблюдения за состоянием животного, иммунизированного производными морфина, не выявило отклонений в его развитии и психо-эмоциональном состоянии.

Цель второго этапа исследования – изучить болевую чувствительность крыс, иммунизированных антиидиотипической вакциной к производным морфина, поскольку на входящие в состав вакцины вторичные антитела в организме вакцинированного животного должны вырабатываться третичные антитела, блокирующие активность опиатов в кровяном русле. Определение болевого порога важно при исследовании эффективности ряда лекарственных препаратов, в частности, наркотических и ненаркотических анальгетиков, антидепрессантов и др. Примененная экспериментальная антиидиотипическая вакцина от опиатной зависимости включала в себя антиидиотипические (вторичные) антитела к морфиновому гаптену, выделен-

ные из сыворотки крови лошади. Определение порога болевой (ноцицептивной) чувствительности проводилась в динамике после однократной инъекции морфина гидрохлорида крысам-самцам линии Wistar в дозе 7,5 мг/кг массы тела внутрибрюшинно с помощью стандартных тестов «Горячая пластина» и «Отдергивание хвоста». Для сравнения были взяты четыре группы крыс: группа 1 была иммунизирована вакцинным антигеном, группа 2 получала инъекции нормального иммуноглобулина G лошади, группа 3 была иммунизирована морфиновым гаптеном, конъюгированным с бычьим сывороточным альбумином, группа 4 получала в те же сроки инъекции физиологического раствора и адъювантов. В каждой группе было по 12 животных. В вакцинированной группе 1 выявлено значимое повышение латентного периода облизывания лап (порога болевой чувствительности) в тесте «Горячая пластина» на 48, 106 и 103% от исходного уровня через 15, 30 и 60 мин после инъекции морфина гидрохлорида соответственно, что отличало эту группу от других групп, взятых для сравнения. В группе 3, иммунизированной первичным антигеном, значимое повышение латентного периода облизывания лап отмечалось на 60-й минуте и составило 70%. Результаты, полученные в тесте «Отдергивание хвоста», в целом повторяли данные, полученные в тесте «Горячая пластина». Более выраженное увеличение латентного периода облизывания лап в вакцинированной группе к 30-й и 60-й минутам наблюдения после инъекции морфина, а в группе 3 к 60-й минуте, в сравнении с группами 2 и 4, может быть предположительно связано с появлением в крови этих животных четвертичных и вторичных антител к морфину соответственно, являющихся структурными прообразами наркотика и потенцирующих его действие. Полученные данные могут дополнить имеющиеся представления о механизме действия вакцин от наркотической зависимости.

Решением проблем в рамках подтемы «**Проведение поведенческих и психологических исследований возможных нарушений поведения и когнитивных функций, особенностей интеллекта, эмоционально-волевой сферы у юношей с семейной отягощенностью алкоголизмом и наркоманией**» (отв. исп. д-р мед. наук проф. *Ю.Л. Арзуманов*) являются психологические и электрофизиологические исследования юношей в возрасте 17–21 года с семейной отягощенностью алкоголизмом и наркоманией [7; 8; 9; 10; 11; 12].

Психологические исследования включали набор современных компьютерных тестов и методик для выявления личностных особенностей, нарушений эмоциональной сферы, интеллектуально-мнестических уровней исследуемого, анализа критичности и логичности суждений, определения уровня целенаправленности и критичности мышления.

Электрофизиологические исследования были направлены на изучение нарушений вызванной электрической активности коры мозга у данных лиц в условиях высокой концентрации внимания. Были проанализированы поздние положительные компоненты электрического ответа коры мозга, связанные, прежде

всего, с уровнем дифференцированного внимания. Эти исследования позволили обнаружить нарушения высших психических функций у юношей, рожденных отцов, больных алкоголизмом и наркоманией.

При изучении особенностей вызванной электрической активности коры мозга по результатам анализа поздних положительных волн электрического ответа коры мозга как волн, связанных с высоким уровнем дифференцированного внимания, выявлено, что у юношей 17–21 года с семейной отягощенностью алкоголизмом имеются однотипные изменения поздних волн вызванного потенциала, как при низкой, так и при высокой концентрации внимания, в отличие от лиц без семейной отягощенности, у которых при высокой концентрации внимания произошло значимое увеличение амплитуды поздней положительной волны во всех исследуемых областях коры головного мозга. По-видимому, у юношей, имеющих семейную отягощенность, нарушен механизм сравнения поступающей информации с эталоном, хранящимся в памяти, а также нарушен механизм запоминания, кодирования и извлечения необходимой информации из памяти, что подтвердилось психологическими исследованиями, показавшими ослабление интеллектуально-мнестической деятельности, морально-этическое снижение, нарушения эмоциональной сферы, расстройства в аффективной деятельности.

Результаты, полученные в настоящем исследовании, позволят расширить представления об особенностях психического развития лиц с семейной отягощенностью наркологическими заболеваниями, систематизировать данные о нарушениях высших психических функций, отражающих дисфункциональность корковых структур мозга, что даст возможность выделить не только факторы риска формирования нарушений высших психических функций у данных лиц, но и разработать наиболее эффективные коррекционно-развивающие программы, тем самым подготовить их к более успешной социализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохина И.П., Шамакина И.Ю. Фундаментальные механизмы зависимости от психоактивных веществ // Национальное руководство. Наркология / под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 96–115.
2. Анохина И.П. Основные биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ // Вопросы наркологии. – 2013. – №6. – С. 40–59.
3. Анохина И.П. Удовольствие и патогенез болезней зависимости // Вопросы наркологии. – 2018. – №2 – С. 22–34.
4. Анохина И.П., Кибитов А.О., Веретинская А.Г., Шамакина И.Ю., Николаева В.Н. Генетические и эпигенетические механизмы алкоголизма. // Вопросы наркологии. – 2010. – №6. – С. 63–82.
5. Анохин П.К. Алкоголь как эпигенетический фактор: анализ экспрессии мРНК дофаминового рецептора второго подтипа (DRD2) в мозге при экспериментальном алкоголизме // Психическое здоровье. – 2018. – №3. – С. 7–11.
6. Анохин П.К., Разумкина Е.В., Шамакина И.Ю. Сравнительный анализ экспрессии мРНК дофаминовых рецепторов, тирозингидроксилазы и дофаминтранспортного белка в мезолимбической системе крыс с различным уровнем потребления алкоголя // Нейрохимия. – 2019. – Т. 36. – №1. – С. 1–9.

7. Арзуманов Ю.Л. Психофизиологические основы алкоголизма и наркоманий. М.: Издатель Гайнуллин, 2001. – 220 с.
8. Арзуманов Ю.Л. Функциональное значение обратных временных связей в структуре условного рефлекса у человека : дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1985. – 281 с.
9. Арзуманов Ю.Л. Нейрофизиологические механизмы нарушений когнитивной деятельности у лиц с наследственной отягощенностью болезнями зависимости // Вопросы наркологии. – 2017. – №4-5. – С. 5–22.
10. Арзуманов Ю.Л., Абакумова А.А., Тверицкая И.Н., Овсянников М.В. Нарушение высших корковых функций у больных, употребляющих психоактивные вещества, и их детей // Современные проблемы наркологии : сборник научных трудов ННЦ наркологии / под ред. Н.Н. Иванца. – М., 2005. – С. 63–86.
11. Арзуманов Ю.Л., Шостакович Г.С. Межполушарная асимметрия вызванных потенциалов у больных хроническим алкоголизмом // Взаимоотношения полушарий мозга. – Тбилиси, 1982. – 158 с.
12. Арзуманов Ю.Л., Наговицина И.Л. Генетические аспекты алкоголизма // Русский Медицинский журнал. – 1997. – Т. 5. – №14. – С. 899–904.
13. Балашова А.А., Аришева О.С., Гармаш И.В., Теребилина Н.Н., Баронец В.Ю. Цитокины и алкогольная болезнь печени // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – №26 (1). – С. 41–46.
14. Береза Ж.В., Петрова Н.Н., Кибитов А.О. Дифференциальная диагностика и факторы прогноза первого психотического эпизода, сочетанного с употреблением каннабиноидов // Вопросы наркологии. – 2018. – №5. – С. 95–98.
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. Вербицкая Е.В., Маликов А.Я., Чупрова Н.А., Кибитов А.О. Планирование и базовая методология современных медицинских и биомедицинских научных исследований // Вопросы наркологии. – 2018. – №2. – С. 68–101.
18. Гамалея Н.Б., Берзина А.Г. Вакцины от наркотиков – новое перспективное направление профилактики злоупотребления ПАВ // Наркология. – 2011. – №10. – С. 70–83.
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. Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э., Кибитов А.О. В поисках «наследственных» форм депрессии: клинические, генетические и биологические подходы // Социальная и клиническая психиатрия. – 2018. – №1. – С. 74–82.
21. Кибитов А.О. Болезни зависимости от психоактивных веществ как фармакогенетическая модель для изучения механизмов формирования психической патологии // Вопросы наркологии. – 2018. – №5. – С. 52–54.
22. Кибитов А.О. Генетика наркологических заболеваний: клиничко-биологический феномен семейной отягощенности // Наркология. – 2015. – №2. – С. 53–68.
23. Кибитов А.О. ДНК-диагностика генетического риска развития наркологических заболеваний в рамках медико-генетического консультирования: основные принципы и опыт пилотного проекта // Вопросы наркологии. – 2012. – №5. – С. 118–132.
24. Кибитов А.О. Клиническая генетика наркологических заболеваний: роль генов системы дофамина // Вопросы наркологии. – 2013. – №6. – С. 60–80.

25. *Кибитов А.О.* Молекулярно-генетический профиль дофаминовой нейромедиаторной системы у наркологических больных. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – №1. – С. 38–42.
26. *Кибитов А.О.* Фармакогенетика в психиатрии: ожидания, реальность и дорожная карта // Психическое здоровье. – 2018. – №4. – С. 27–30.
27. *Кибитов А.О.* Экспериментальные генетические модели болезней зависимости от психоактивных веществ: этиопатогенетическая ценность и клиническая адекватность // Вопросы наркологии. – 2018. – №3. – С. 128–173.
28. *Кибитов А.О., Анохина И.П.* Генетика зависимости от психоактивных веществ. // Национальное руководство. Наркология / под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 116–158.
29. *Кибитов А.О., Бабичева Л.П., Чупрова Н.А., Щурина А.В., Ромашкин Р.А.* Негативное влияние семейной отягощенности на готовность стационарных пациентов с наркотической зависимостью к прохождению реабилитационной программы // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – №2. – С. 65–73.
30. *Кибитов А.О., Бродянский В.М., Рыбакова К.В., Крупицкий Е.М.* Модуляция систем ГАМК и глутамата как перспективная фармакологическая мишень патогенетической терапии алкогольной зависимости: возможности фармакогенетического анализа на основе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования // Вопросы наркологии. – 2018. – №1. – С. 48–86.
31. *Кибитов А.О., Бродянский В.М., Рыбакова К.В., Соловьева М.Г., Скурат Е.П., Чупрова Н.А., Николишин А.Е., Крупицкий Е.М.* Фармакогенетические маркеры эффективности терапии алкогольной зависимости прегабалином – модулятором систем ГАМК и глутамата // Вопросы наркологии. – 2018. – №10-11. – С. 101–150.
32. *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. – №11-2. – С. 36–48.
33. *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.
34. *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.* Фармакогенетика терапии синдрома зависимости от опиатов пролонгом налтрексона // Психическое здоровье. – 2018. – №4. – С. 34–38.
35. *Литвинова С.В., Надеждин А.В., Авдеев С.Н., Хохлов С.Е., Тетенова Е.Ю., Теребилина Н.Н., Панченко Л.Ф.* Анализ соотношения порогов ноцицептивных реакций и общей энкефалиназной активности сыворотки крови у больных героиновой наркоманией // Международный медицинский журнал. Клиника. Диагностика. Лечение. – 2005. – №5. – С. 431–435.
36. *Мазо Г.Э., Кибитов А.О., Рукавишников Г.В., Ганзенко М.А., Грицевская Е.М., Фаддеев Д.В., Палкин Ю.Р., Лиманкин О.В., Незнанов Н.Г.* Терапевтическая резистентность при депрессии как объект междисциплинарного биомедицинского исследования // Социальная и клиническая психиатрия. – 2017. – №4. – С. 70–80.

37. Николишин А.Е., Бродянский В.М., Чупрова Н.А. Динуклеотидный полиморфизм (rs67175440) гена трансмембранного переносчика дофамина SLC6A3 ассоциирован с повышенным риском развития алкогольной зависимости типа 2 по Клонинджеру // Психическое здоровье. – 2018. – №5. – С. 20–22.
38. Николишин А.Е., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Соловьева М.Г., Кибитов А.О. Алкогольная зависимость у женщин: темп формирования, семейная отягощенность и генетический риск // Вопросы наркологии. – 2017. – №11. – С. 32–48.
39. Николишин А.Е., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Сулимов Г.Ю., Кибитов А.О. В поисках наследственной формы алкогольной зависимости: типология по Клонинджеру, динамика формирования синдрома отмены, семейная отягощенность и оценка генетического риска // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2018. – №2. – С. 82–88.
40. Николишин А.Е., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Сулимов Г.Ю., Кибитов А.О. Полиморфизм (rs67175400) гена трансмембранного переносчика дофамина DAT: увеличение риска развития алкогольной зависимости с ранним началом у мужчин // Вопросы наркологии. – 2018. – №5. – С. 46–48.
41. 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.
42. Николишин А.Е., Гофман А.Г., Немкова Т.И., Кибитов А.О. Сочетание алкогольной зависимости и депрессивных расстройств // Вопросы наркологии. – 2015. – №5. – С. 66–78.
43. Николишин А.Е., Чупрова Н.А., Соловьева М.Г., Кибитов А.О. Длительная госпитализация у пациентов с алкогольной зависимостью может быть обусловлена недиагностированной коморбидной депрессией // Вопросы наркологии. – 2018. – №6. – С. 74–75.
44. Панченко Л.Ф., Давыдов Б.В., Терехина Н.Н., Баронец В.Ю., Наумова Т.А. Окислительный стресс в патогенезе алкогольной болезни печени. // Вопросы наркологии. – 2013. – №2. – С. 82–91.
45. Панченко Л.Ф., Пирожков С.В., Терехина Н.Н., Баронец В.Ю., Алябьева Т.Н., Федоров Г.И., Толоян Г.Г. Эндотоксинемия, генерация цитокинов и интенсивность перекисного окисления липидов у больных алкогольной зависимостью с поражением печени различной тяжести. // Вопросы наркологии. – 2009. – №2. – С. 39–48.
46. Панченко Л.Ф., Пирожков С.В., Терехина Н.Н., Наумова Т.А., Баронец И.Ю., Балашова А.А., Гармаш И.В. Сывороточные маркеры фиброза и эндотелиальной дисфункции у больных алкоголизмом с различной степенью фиброза печени. // Пат. физиол. эксп. тер. – 2015. – №3. – С. 18–27.
47. Проскурякова Т.В., Шоханова В.А., Анохин П.К., Тарабарко И.Е., Анохина И.П. Гендерные различия в поведении потомства самок крыс, употреблявших алкоголь до и во время беременности // Вопросы наркологии. – 2018. – №10-11. – С. 40–54.
48. Разумкина Е.В., Анохин П.К., Нижарадзе М.П., Сарычева Н.Ю., Шамакина И.Ю. Эффект пренатальной алкогольной интоксикации на уровень мРНК альфа-синуклеина в мозге крыс // Вопросы наркологии. – 2018. – №3. – С. 60–72.
49. Разумкина Е.В., Анохин П.К., Проскурякова Т.В., Шамакина И.Ю. Экспериментальные подходы к изучению поведенческих нарушений, ассоциированных с пренатальным действием алкоголя // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118. – №1. – С. 79–88.
50. Разумкина Е.В., Анохин П.К., Сарычева Н.Ю., Каменский А.А., Шамакина И.Ю. Пренатальное действие алкоголя и метилирование ДНК // Вопросы наркологии. – 2018. – №9. – С. 18–42.
51. Шагиахметов Ф.Ш., Анохин П.К., Шамакина И.Ю., Давыдова Т.В. Сравнительный анализ экспрессии генов опиоидной системы в мозге крыс с различным уровнем предпочтения ал-

- коголя // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2018. – Т. 62. – №4. – С. 53–57.
52. Шувалов С.А., Чупрова Н.А., Бродянский В.М., Ромашкин Р.А., Щурина А.В., Ясиновская Т.Н. Клинические и генетические маркеры риска развития острых алкогольных психозов и судорожных припадков у больных алкогольной зависимостью. // Российский психиатрический журнал. – 2014. – №6. – С. 41–50.
53. Anokhin P.K. Relevance of dopamine D2-agonist cabergoline in modulation of the rewarding effects of alcohol // European Journal of Neuropsychopharmacology. – 2019. – Vol. 29. – Suppl. 1. – P. S480–S481.
54. Nizharadze M.P., Razumkina E.V., Saricheva N.Yu., Anokhin P.K. Prenatal alcohol exposure suppresses locomotion, social interaction behavior and decreases a-synuclein mRNA level in the midbrain of adolescent rats // European Journal of Neuropsychopharmacology. – 2019. – Vol. 29 (Suppl. 1). – P. S588–S589.
55. Razumkina E., Nizharadze M., Anokhin P.K., Shamakina I.Yu., Kamensky A. Prenatal alcohol exposure disrupts dopamine-related gene expression in the rat midbrain // European Neuropsychopharmacology. – 2017. – Т. 27. – NS4. – P. S1045–S1046.
56. Shagiakhmetov F.S., Proskuryakova T.V., Shamakina I.Y. The dynorphin/kappa-opioid system of the brain as a promising target for therapy for dependence on psychoactive substances // Neurochemical Journal. – 2015. – Vol. 9. – N4. – P. 245–253.

MECHANISMS OF DRUG ADDICTION DEVELOPMENT: MEDICAL AND BIOLOGICAL RESEARCH IN THE NATIONAL SCIENTIFIC RESEARCH CENTRE ON ADDICTIONS IN 2018

Anokhina I.P., Klimenko T.V., 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

Main research results obtained in 2018 by the Department on Biomedical Problems of the National Scientific Research Centre on Addictions while fulfillment of the state task are reviewed. The state task topic was titled “Studying pathogenetic mechanisms of drug addiction development with the use of an integrated clinical and biological approach, including genetic, biochemical, immunological, neurophysiological and neurocognitive approaches”.

Keywords: addiction medicine, drug addiction, alcohol dependence, opiate addiction, alcohol, morphine, morphine derivatives, opiates, cannabinoids, fetal alcohol spectrum disorders, genetics, genetic polymorphism, genetic risk, pharmacogenetics, gene expression, alcoholic hepatitis, liver cirrhosis, dopamine receptors, opioid receptors, immune response, anti-idiotypic vaccine, antibodies, psychological and physiological methods, psychostimulant drugs, alcohol withdrawal syndrome, acute alcohol psychosis, prevention.