

# НАРКОЛОГИЯ: ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## ПЕРВОЕ В РОССИИ ПОЛНОГЕНОМНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ ТИПА GWAS: ПРОЕКТ РОССИЙСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО КОНСОРЦИУМА ПО ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ГЕНЕТИКЕ

Кибитов А.О.<sup>1,5</sup>, Николишин А.Е.<sup>1,6</sup>,  
Трусова А.В.<sup>2,4</sup>, Крупницкий Е.М.<sup>2,3,5</sup>  
[druggen@mail.ru](mailto:druggen@mail.ru)

- <sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского  
Национальный научный центр наркологии  
г. Москва, Россия
- <sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева  
г. Санкт-Петербург, Россия
- <sup>3</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова  
г. Санкт-Петербург, Россия
- <sup>4</sup> Санкт-Петербургский государственный университет  
г. Санкт-Петербург, Россия
- <sup>5</sup> Российский национальный консорциум по психиатрической генетике
- <sup>6</sup> Молодежная секция Российского национального консорциума по психиатрической генетике

Статья поступила 19.08.2019

*Аддикции являются заболеваниями полигенной природы и принадлежат к обширному классу болезней наследственного предрасположения, вклад генетических факторов в этиологию и патогенез которых значителен и оценивается в 40–70%. Алкогольная зависимость является одним из наиболее распространенных вариантов заболевания.*

Об авторах:

**Кибитов Александр Олегович** – д-р мед. наук, руководитель лаборатории молекулярной генетики ННЦ наркологии, филиала «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ.

**Николишин Антон Евгеньевич** – науч. сотр. лаборатории молекулярной генетики ННЦ наркологии, филиала «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ.

**Трусова Анна Владимировна** – канд. психол. наук, доцент кафедры медицинской психологии и психофизиологии Санкт-Петербургского государственного университета, науч. сотр. Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева.

**Крупницкий Евгений Михайлович** – д-р мед. наук, проф., заместитель директора по научной работе, руководитель отдела наркологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева; руководитель лаборатории клинической фармакологии аддитивных состояний института фармакологии им. А.В. Вальдмана 1-го СПбГМУ им. И.П. Павлова.

Несмотря на значительные достижения отдельных научных групп, в России до сих пор не проведено ни одного полногеномного ассоциативного исследования типа GWAS в области психиатрической генетики, и популяция России не изучена на современном технологическом и научном уровне. В статье описан дизайн и методология первого в России мультицентрового полногеномного исследования алкогольной зависимости, которое проводится с 2019 г. в рамках Российского национального консорциума по психиатрической генетике (Russian National Consortium for Psychiatric Genetics, RNCPG; веб-сайт RNCPG.org) – первой в стране научной коллаборации национального масштаба ученых и врачей ведущих научных центров с участием профильных психиатрических и наркологических клиник.

Консорциум заинтересован в присоединении к Проекту новых Центров исследования – клинических и научных организаций любых форм собственности, работающих на территории Российской Федерации. Информация о возможности присоединения к проекту размещена на сайте Консорциума.

**Ключевые слова:** психиатрия, наркология, генетика, геномика, алкогольная зависимость, полногеномные ассоциативные исследования, мультицентровые научные исследования, научные генетические консорциумы.

## ВВЕДЕНИЕ

Болезнь зависимости (аддикция) – хроническое, мультифакториальное, рецидивирующее заболевание головного мозга с единым патогенетическим механизмом, не зависимо от химических веществ или поведенческих актов, к которым развивается зависимость. Аддикции являются мультифакториальными заболеваниями полигенной природы и принадлежат к обширному классу болезней наследственного предрасположения, вклад генетических факторов в этиологию и патогенез которых значителен и оценивается в 40–70%. [10]. Алкогольная зависимость (АЗ) является одним из наиболее распространенных вариантов заболевания.

Предполагается существование единого центрального патофизиологического механизма становления и поддержания зависимости от психоактивных веществ (ПАВ), находящегося под генетическим контролем, который не зависит от конкретного вида ПАВ или вариантов поведенческих актов и обеспечивает глубокие нейрохимические изменения, прежде всего в рамках дофаминергической нейромедиации в системе награды (reward system), у будущего больного еще до встречи с ПАВ, что и определяет биологическую базу предрасположенности и уровня индивидуального генетического риска [10].

Для формирования таких заболеваний в рамках биопсихосоциальной модели этиопатогенеза [45] требуется сочетание трех групп индивидуальных факторов (доменов): биологических (в т.ч. генетических), личностных и социальных. Все домены важны для возникновения, развития и поддержания заболевания, тесно взаимосвязаны и не могут рассматриваться отдельно, а представляют собой единый этиопатогенетический комплекс. При этом, каждый из доменов

имеет свой уровень генетического контроля и, вероятно, значительные общие генетические механизмы [10].

### **Биологический (генетический) домен**

Генетические факторы в виде особенностей генов, контролирующих нейрoхимические системы этиопатогенеза, непосредственно определяют биологическую основу заболевания на уровне нейромедиаторных систем головного мозга и существенно влияют на прочие группы факторов и их эффекты. Биологические факторы существенно влияют на прочие домены и их эффекты и имеют максимальный уровень генетического контроля – до 90%.

### **Личностный домен**

Личностные факторы в виде особенностей темперамента и характера, специфических черт заметны уже в преморбиде будущего больного как проявления предрасположенности. Они непосредственно связаны с биологическими факторами и имеют значительный уровень генетического контроля [3; 20], в особенности такие важные для развития болезней зависимости черты личности как импульсивность и поиск новизны. Показатели наследуемости для черт темперамента и личности составляют 30–60%, предполагается также суммарное влияние и взаимодействие многих генов [20].

Генетическое влияние на черты личности, характера и темперамента, вероятно, более существенно, чем на риск развития наркологических заболеваний как таковых [18]. При этом, скорее всего, многие генетические системы влияют на формирование личности, прямо и косвенно формируя индивидуальный уровень генетического риска развития болезней зависимости [62].

### **Социальный домен**

Влияние социальных факторов – особенностей микро- и макросоциального окружения – опосредуется биологическими и личностными факторами, через них осуществляется генетический контроль этого влияния (20–30%) на уровне типов социального функционирования и социальной адаптации. Имеется сложное и опосредованное, но при этом значительное генетическое влияние на индивидуальный характер реакций на стресс [25] и процессы социализации [70], формирующие индивидуальный интегральный паттерн эффекта воздействия социальных факторов [32] в механизмах этиопатогенеза заболевания.

С учетом многоуровневого и существенного генетического контроля всех доменов биопсихосоциальной модели этиопатогенеза, роль генетического влияния еще более возрастает и приобретает критическое значение для конкретного человека.

Генетический риск развития зависимости от ПАВ – вероятность развития заболевания, обусловленная только генетическими причинами [10] является следствием совместного, дополняющего (аддитивного) влияния значительного числа генов, при том, что влияние каждого из них невелико [41].

Реализация генетического риска – переход вероятности в факт заболевания, происходит при совместном действии личностных и социальных факторов как «триггеров» или «модификаторов» риска в рамках мультифакториальной модели этиопатогенеза болезней зависимости от ПАВ [10]. При высоком уровне генетического риска требуется минимальное воздействие «триггеров», формирование заболевания «облегчено» и происходит быстро, внешне «самопроизвольно». При невысоком уровне генетического риска, напротив, требуется серьезное совместное воздействие «триггеров» и «модификаторов», развитие заболевания идет замедленно, клиническая манифестация может быть столь поздней и малозаметной, что такие больные не попадают в поле зрения специалистов. Недавно получено подтверждение справедливости такого подхода [63], а также представлены прямые доказательства влияния социальных факторов на реализацию генетического риска в широкомасштабных популяционных исследованиях [26].

Генетическая основа психических заболеваний в целом и аддикций в частности представляет собой сложнейшую систему множественных взаимосвязанных генетических факторов, влияние которых на риск формирования, сроки и варианты манифеста, клиническую картину, исход и ответ на терапию нуждается в количественном анализе и корректной оценке. В современных исследованиях выявляется высокий уровень генетической корреляции между разными психическими заболеваниями, в т.ч. аддикциями и пограничными психическими расстройствами (0,45–0,8), обнаруживаемый как в широкомасштабных генетических полногеномных популяционных исследованиях (GWAS) [43], так и на уровне оценок полигенных шкал риска [19; 23].

Современные широкомасштабные исследования значительных когорт пациентов доказывают тот факт, что большинство психических заболеваний имеют значительную генетическую общность [33; 78] на уровне генетических систем, контролируемых важнейшие физиологические процессы в ЦНС и в организме человека в целом. Для всех видов аддикций отмечается высокий уровень выявления сочетанных вариантов психической патологии (коморбидность), прежде всего, с аффективными расстройствами: депрессия и тревога.

Рассмотрение психических заболеваний в целом и аддикций в частности в рамках обширного класса болезней наследственного предрасположения позволяет предполагать важнейшую роль личностных факторов и «настроек» социальной реактивности индивидуума как модификаторов и триггеров врожденного уровня генетического риска этих заболеваний. Современные данные о высоком уровне генетической общности между чертами личности и психическими заболеваниями [52] подтверждают эту точку зрения и открывают новые возможности для генетического анализа.

## ПСИХИАТРИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА: МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Современные генетические исследования в области психиатрической генетики используют две основные методологии, которые взаимно дополняют друг друга и позволяют корректно решать различные задачи – от оценки уровня и распределения генетического риска в популяции и анализа генетической архитектуры психических заболеваний до прикладных фармакогенетических и терапевтических задач.

### Ассоциативные исследования генов-кандидатов (Candidate Genes Studies (CGAS))

В основе этого более раннего подхода, начало которому было положено около 25 лет назад, лежит гипотеза (гипотезы) о роли тех или иных систем и генов, их контролирующих (генов-кандидатов), в этиопатогенезе заболевания на основе доказательств – результатов исследований на животных с применением различных, в том числе генетических экспериментальных моделей [60].

Имеется возможность выбирать системы генов для изучения (системный подход) на основе их функциональной роли и влияния на активность тех или иных систем, например, нейрохимических. Основной проблемой является выбор генов-кандидатов или «нейрохимической мишени» исследования. Очевидна необходимость выявления и анализа систем или сетей генов с разными иерархическими взаимовлияниями [79], что дает инструменты и возможности для выявления генетических систем, определяющих как индивидуальный уровень генетического риска, так и роль определенных генов в механизмах развития болезней зависимости от ПАВ.

Любое нарушение (мутация, полиморфизм) даже одного гена в рамках сложной системы генетических взаимодействий может привести к функциональному разрушению всей генетической сети [21] и иметь серьезные последствия на системном уровне [67]. Влияние ПАВ на экспрессию (функциональную активность) генов и механизмы, регулирующие экспрессию, а также процессы трансляции и посттрансляционные перестройки продуктов генов являются предметом многолетнего и интенсивного изучения [81], однако выявлено удивительно мало генов, чья экспрессия действительно подвержена влиянию ПАВ (прежде всего алкоголя): это гены ионных каналов, рецепторов, транскрипционных факторов и белков, вовлеченных в функционирование синапсов и их функциональную коррекцию [57].

Дополнительную сложность анализу генетического влияния придает множество данных, появившихся в последнее время, о большом значении в индивидуальной подверженности развитию болезней зависимости от ПАВ эпигенетических процессов – нарушений функционирования ДНК, не связанных с изменениями структуры генов [71]. Примерами таких нарушений служат: изменения уровня метилирования ДНК, влияющие на уровень экспрессии генов, вовлеченных в патогенез зависимости от ПАВ [49]; ремоделирование хроматина,

в частности, в виде нарушений ацетилирования гистонов, которое может оказывать влияние, например, на уровень добровольного потребления этанола животными [80]; эффектов регуляторных некодирующих микро (mi) РНК, которые могут изменять генетический риск развития зависимости от ПАВ [37], оказывать влияние на экспрессию генов и на потребление ПАВ в модельных системах [61].

Фенотипическая гетерогенность болезней зависимости от ПАВ [77] в сочетании с их генетической гетерогенностью диктует необходимость функционального патогенетического подхода к поиску систем генов, вовлеченных в этиопатогенез заболевания и применения сбалансированного подхода к формированию клинического фенотипа для отбора адекватных групп для проведения генетических исследований [8; 11].

### **Полногеномные ассоциативные исследования (Genome Wide Association Studies, GWAS)**

Полногеномные ассоциативные исследования (Genome Wide Association Studies, GWAS) представляют другой методологический подход и дают возможность для изучения не отдельных генов-кандидатов и их систем, а всего генома как объекта генетического исследования. Первые исследования такого типа появились около 12–15 лет, и это направление стремительно развивается, прежде всего, в рамках различных национальных и международных научных генетических консорциумов.

Для этого подхода адекватность формирования групп сравнения на основе качественных клинических фенотипов приобретает особое значение, и часто невозможность корректного «фенотипирования» приводит к конфликтности и противоречивости результатов таких исследований.

В основе этого подхода лежит принципиальное отсутствие гипотезы о роли тех или иных генов, изучаются многочисленные полиморфизмы, распределенные в геноме человека, и чем больше полиморфизмов включены в исследование и чем больше группы сравнения (не менее 1000 человек), тем выше достоверность получаемых статистических различий. Технологическим ограничением метода является использование только полиморфизмов типа SNP (замена одного нуклеотида). Очень часто результатом таких исследований являются полиморфные варианты и их блоки, расположенные в генах, функция которых не известна, или в областях генома, известных как «бессмысленная» ДНК, не содержащих генов и составляющих значительную (до 40%) долю генома человека. Важной проблемой является высокая стоимость оборудования и самого исследования, хотя в последние годы имеется выраженная тенденция к снижению относительной стоимости одного образца.

Несмотря на широкое развитие полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) [41], их результаты в области генетики болезней зависимости от ПАВ остаются конфликтными и спорными [42]. В тоже время, подходы, объединяемые в целом как Post-GWAS Analyses (анализ с использованием данных GWAS),

направлены на выявление полигенных шкал риска для предикции заболевания и поиск новых механизмов этиологии и патогенеза на основе генетических сигналов, что открывает новые возможности для изучения АЗ и поиска путей ее профилактики, терапии и ранней диагностики. [42; 53]. Некоторые исследования в этой области подтверждают важную роль генетического контроля системы награды мозга в механизмах формирования генетического риска болезнью зависимости от ПАВ уже на новом уровне анализа [76].

Важным направлением исследований в рамках Post-GWAS Analyses является изучение роли генетических систем как модуляторов воздействия внешней среды, в первую очередь социальных факторов разного уровня, что представляется особенно важным для построения адекватных предиктивных моделей оценки риска АЗ с учетом взаимодействия генома и внешней среды (GxE interactions) при важнейшей роли семейной отягощенности как клинического проявления высокого уровня генетического риска [47]. Крайне важным оказывается тот фенотип, который используется для исследований типа GWAS, – вновь подтверждается слабость диагностических систем и важность оценки индивидуальных симптомов и их вариабельности для выявления значимых генетических эффектов [48].

В рамках GWAS исследований удастся выявить в том числе и причинно-следственные отношения, например, в рамках коморбидности депрессии и АЗ [58], причем высокий уровень генетического перекреста между АЗ и депрессией позволяет предполагать общие механизмы этиологии этих заболеваний [36], а также достоверно выявить генетическую общность между АЗ и шизофренией, депрессией и СДВГ, причем связь имеется именно с АЗ, а не употреблением алкоголя в разных вариантах [74].

Все эти данные и впечатляющие результаты анализа данных полногеномных исследований делают критическим фактором любого генетического исследования тщательный анализ фенотипа (клинического, поведенческого, психометрического) в разных вариантах при условии тщательного отбора элементов фенотипа и единого протокола обследования каждого пациента.

## **ПРОБЛЕМЫ И ВЫЗОВЫ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ**

Проблемы генетических исследований в психиатрии хорошо известны: слабые эффекты множества генов и генетических систем с аддитивным эффектом (генотип); слабость и неоднозначность патогенетических представлений; психиатрическая и соматическая коморбидность; полипрагмазия; отсутствие надежных и верифицированных объективных лабораторных тестов.

Однако некоторые из них особенно актуальны для исследований популяции России, и, прежде всего, этнический фактор. Население России составляет около 140 млн. человек, размещается очень неравномерно по значительной территории, полиэтнично с преобладанием славянского этноса кавказской расы, круп-

ными включениями множества малых народов азиатской расы и финно-угорской группы (Поволжье, Урал, Сибирь), а также народностями Крайнего Севера. В результате длительного проживания на единой территории и активного межэтнического смешивания, в том числе и благодаря значительным миграционным процессам, популяция России представляет собой сложный этнический конгломерат. Многообразие и сложность культурных традиций и образа жизни в российской популяции не менее важны в контексте риска развития психических заболеваний, особенностей их манифеста, терапии и социального функционирования пациентов.

Несмотря на значительные достижения отдельных научных групп, в России до сих пор не проведено ни одного полногеномного ассоциативного исследования типа GWAS в области психиатрической генетики, и популяция России не изучена на современном технологическом и научном уровне [34]. Данные о российской популяции практически не представлены в международных публикациях, не включены в современные мета-анализы и не используются для построения моделей повышения качества оказания медицинской помощи пациентам психиатрического профиля. Нет собственных национальных геномных данных для разработки отечественных стандартов и рекомендаций в области фармакогенетики психических заболеваний.

Очевидно, что для решения общих и частных, специфических для России, проблем генетических исследований в психиатрии необходимо:

1. Увеличение размеров выборок пациентов и контрольных групп.
2. Контроль этнической гомогенности выборок.
3. Стандартизация и формализация оценки «фенотипов».
4. Расширение возможностей генетического анализа.
5. Расширение возможностей количественного анализа широкого спектра характеристик участников исследований для оценки эндофенотипов и «фенотипов» разных уровней.
6. Акцент на проспективные доказательные исследования.
7. Обеспечение возможностей дополнительных исследований образцов биоматериала в будущем с использованием новейших технологий.

Все эти задачи невозможно решить в одном научном центре или в рамках единичных временных коллабораций двух центров. Единственным реальным и прагматическим решением может быть создание консорциума по психиатрической генетике национального уровня. Появление такого консорциума обеспечит рост научной, практической, организационной и экономической эффективности исследований в области психиатрической генетики.

**РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНСОРЦИУМ ПО ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ГЕНЕТИКЕ (РНКПГ) (RUSSIAN NATIONAL CONSORTIUM FOR PSYCHIATRIC GENETICS, RNCPG), ВЕБ-САЙТ: RNCPG.ORG)**

В ноябре 2017 г. в Москве была проведена первая в России специализированная научная конференция «Генетика и эпигенетика психических заболеваний». Организаторы конференции: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья РАН», Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского», Российское общество психиатров. Организацию конференции поддержал Российский фонд фундаментальных исследований (РФФИ).

Конференция была посвящена обсуждению фундаментальных проблем и прикладных вопросов генетики и эпигенетики основных психических заболеваний (шизофрения, депрессии, аутистические расстройства, аддикции). На этой конференции был учрежден Российский национальный консорциум по психиатрической генетике, РНКПГ) (Russian National Consortium for Psychiatric Genetics, RNCPG) и принят базовый Меморандум Консорциума.

Цель Консорциума: изучение генетических основ психических заболеваний в российской популяции для повышения эффективности их профилактики, диагностики и лечения.

**Задачи Консорциума:**

1. Объединить научные, клинические и технологические возможности ведущих научных центров в области психиатрической генетики в России.
2. Создать основу и обеспечить функционирование и пополнение крупнейшей в России коллекции образцов биоматериала пациентов с психическими заболеваниями популяционного уровня.
3. Обеспечить проведение генетических и биомедицинских междисциплинарных исследований этиологии, патогенеза и эффективности фармакотерапии психических заболеваний в популяции России на современном научном и технологическом уровне.
4. Обеспечить участие российских ученых и исследований в российской популяции в крупнейших профильных международных коллаборациях.
5. Разработать рекомендации по применению результатов генетических исследований в российской популяции в практическом здравоохранении.

**Принципы организации Консорциума:**

1. Консорциум является добровольным научным объединением ученых и врачей.
2. Консорциум не принадлежит какому-либо научному или лечебному учреждению и не подлежит административному регулированию организаций, где работают Участники.

3. Результаты работы Консорциума принадлежат его Участникам.
4. Образцы биоматериала, а также клинические научные данные по этим биоборазцам, используемые в работе Консорциума, а также данные генетического анализа, биоинформатики и статистической обработки образцов биоматериала принадлежат его Участникам.
5. Консорциум работает на базе международных принципов медицинской этики, все биоборазцы и данные о пациентах используются только на основе информированного согласия. Ответственность за выполнение принципов медицинской этики лежит на Участниках.
6. Консорциум не работает с персональными данными пациентов. Участники несут ответственность за защиту персональных данных пациентов.
7. Взаимодействие Участников в рамках Консорциума происходит на основе правовых документов, согласованных Участниками между собой.
8. Консорциум образован Участниками на принципах равенства прав и обязанностей.
9. Консорциум образован Участниками путем подписания Меморандума, что означает согласие каждого Участника с Принципами работы Консорциума.
10. Финансирование работы Консорциума происходит в рамках любых вариантов финансовой поддержки любого из Участников или их совместной деятельности.
11. Принятие важных решений в рамках деятельности Консорциума происходит путем простого явного голосования всех Участников.
12. Выполнение Принципов является ответственностью каждого Участника, исходя из принципов научной этики и репутации, и соблюдения законодательства Российской Федерации.

### **Особенности организации и фокус исследований Консорциума**

Важная отличительная особенность Консорциума: в его создании и работе изначально принимают участие как специалисты в области генетики, так и клиницисты: врачи психиатры и наркологи. Такой подход дает возможность обеспечить планирование и выполнение исследований в единстве клинической и биологической психиатрии. Формирование протоколов исследований ведется как с учетом как клинической реальности и современных методологических подходов в психиатрии, так и с использованием наиболее перспективных генетических и биологических парадигм и подходов в области психиатрической генетики.

В основе работы Консорциума – сочетание современных высокотехнологичных методов генетического анализа и биоинформатики с качественной оценкой клинического фенотипа с применением подхода глубокого фенотипирования («deep phenotyping»). Такой принцип обеспечивает взаимодействие клинического и биологического звеньев исследования на всех этапах – от планирования и набора участников до анализа данных и клинической интерпретации результатов с оценкой практической значимости и возможностей адекватной трансля-

ции. Процессинг биоматериала происходит в российских лабораториях, биоинформатический анализ проводят российские специалисты.

Участники Консорциума имеют возможность набора пациентов и контрольных групп в географически и этнически разных регионах России: Европейская часть (Центральный регион (Москва, Липецк), Северо-Западный регион (С.-Петербург, Мурманск); Сибирь и Дальний Восток (Томск); Урал и Поволжье (Н.Новгород и Уфа). С момента учреждения Консорциума количество Участников выросло в 2 раза.

В фокусе работы Консорциума:

- индивидуальные характеристики каждого индивидуума: анаместические, клинические, генетические, эпигенетические, фармакогенетические, психологические, когнитивные, широкая и информативная лабораторная панель;
- использование максимально объективных и стандартизованных клинических характеристик (МКБ, DSM, принципы RDoC) и международных психометрических шкал;
- хранение и анализ биоматериала по единому стандартному протоколу – биобанкинг;
- возможность многократного использования данных каждого индивидуума в разнообразных проектах: эффект «множественного мультипликатора».

УЧАСТНИКИ КОНСОРЦИУМА: специалисты ведущих Центров страны в области психиатрической генетики:

- Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева (Санкт-Петербург);
- Научный центр психического здоровья (Москва);
- Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского (Москва);
- НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра (Томск);
- Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва);
- Институт трансляционной биомедицины Санкт-Петербургского государственного университета (Санкт-Петербург);
- Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра (Уфа);
- Приволжский исследовательский медицинский университет (Нижний Новгород);
- Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины (Новосибирск).

С Консорциумом сотрудничают ведущие психиатрические и наркологические клиники России (стационарный коечный фонд более 10 000, с амбулатор-

ным звеном более 12 000 пациентов в год). Партнерство с ведущими профильными клиниками дает возможность набора в короткие сроки значительных когорт психиатрических пациентов с заболеваниями разных нозологических форм, включая аддикции.

#### КЛИНИКИ-ПАРТНЕРЫ КОНСОРЦИУМА:

- Клиника Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева;
- Клиника НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра;
- Клиника Национального научного центра наркологии, филиала ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского»;
- Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская психиатрическая больница №7 им. акад. И.П. Павлова»;
- Санкт-Петербургское ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П.П. Кащенко»;
- ГУЗ «Липецкий областной наркологический диспансер»;
- ГОБУЗ «Мурманский областной наркологический диспансер»;
- ГБУЗ «Самарская психиатрическая больница»;
- ГАУЗ «Республиканский клинический психотерапевтический центр» МЗ Республики Башкортостан.

#### Первые итоги работы Консорциума

За два года с момента учреждения Консорциума удалось создать эффективную коллаборацию ведущих научных центров России национального уровня в области психиатрической генетики в рамках общих научных задач. Созданы основные инфраструктурные системы логистики биообразцов, передачи данных и документов исследований. Появился первый опыт проведения мультицентровых исследований национального масштаба по единым клиническим протоколам в рамках единого дизайна исследования с единым центром процессинга генетических исследований и информационным хабом.

В мае 2018 г. на Пленуме Российского общества психиатров (РОП) в Тюмени было принято решение о создании отдельной секции РОП по психиатрической генетике – Консорциум стал частью РОП. В январе 2019 г. была опубликована программная статья Консорциума в журнале “Molecular Psychiatry”, входящего в группу журналов “Nature” [34].

ПРОЕКТЫ КОНСОРЦИУМА: мультицентровые исследования с единой методологией, дизайном и документацией. Все проекты включают стандартизацию всех процедур набора пациентов, забора и логистики образцов биоматериала, биобанкинг и биоинформатику [9].

Пилотные проекты Консорциума: стартовые выборки небольшого размера (до 1000 человек) с использованием ретроспективных данных на основе имевшихся у отдельных Центров коллекций биобразцов.

- ШИЗОФРЕНИЯ (2017–2018), завершен.
- АЛКОГОЛЬНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ (2017–2019), завершен.

На сегодня в рамках этих проектов выполнено полногеномное сканирование (генотипирование на чипах GSA (Infinium Global Screening Array) ~ 690,000 SNP) для исследования типа GWAS. Ведется биоинформатический анализ, подготовка к публикации результатов первых в нашей стране исследований шизофрении и алкогольной зависимости типа GWAS небольшого размера. Проекты стали возможны при финансовой поддержке Института трансляционной биомедицины Санкт-Петербургского государственного университета (Гайнетдинов Р.Р.) и при участии Биобанка СПбГУ (Глотов А.С.).

Текущие проекты Консорциума: набор пациентов и контрольных групп для проектов Консорциума на основе единого Протокола и Карты исследования с использованием широкой батареи клинических и психометрических инструментов (фенотипирование). Генотипирование: GSA (Infinium Global Screening Array) ~ 690,000 SNP).

- ДЕПРЕССИЯ (2018–2020) «1000 пациентов с депрессией». Мультицентровый проект (11 Центров). Возможность присоединения новых Центров.
- АЛКОГОЛЬНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ (2019–2021) «2000 пациентов с алкогольной зависимостью». Мультицентровый проект (13 Центров). Возможность присоединения новых Центров.
- Популяционное исследование генетических маркеров риска депрессии и тревоги (в сотрудничестве с компанией Генотек). Проведен первый этап исследования (выборка 2600 человек), ведется биоинформатический анализ данных.
- Первое в России исследование шизофрении типа GWAS с анализом географических и межэтнических аспектов (коллекции биообразцов из Москвы, Уфы и Томска), биоинформатический анализ проводится в сотрудничестве с компанией Генотек.

#### **Перспективные проекты Консорциума (2020–2022):**

- БИПОЛЯРНОЕ АФФЕКТИВНОЕ РАССТРОЙСТВО (БАР) (2019–2022) «1000 пациентов с БАР» Мультицентровый проект, идет формирование пула исследовательских Центров.
- НАРУШЕНИЯ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ (2020–2022). Мультицентровый проект, идет формирование пула исследовательских Центров.
- СУИЦИДАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ (2020–2022). Мультицентровый проект, идет формирование пула исследовательских Центров.

- ШИЗОФРЕНИЯ (2020–2023). «6000 пациентов с шизофренией» с фармакогенетическим блоком. Мультицентровый проект, идет формирование пула исследовательских Центров.
- АУТИЗМ (2020–2022). «1000 пациентов с аутизмом». Мультицентровый проект, идет формирование пула исследовательских Центров.
- ДЕПРЕССИЯ И СОМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (2020–2024). Мультицентровый проект, идет формирование пула исследовательских Центров.
- ПЕРВЫЙ ЭПИЗОД ПСИХИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ. Проспективное исследование (2020–2025). Мультицентровый проект, идет формирование пула исследовательских Центров.

### Сотрудничество и партнерство

Консорциум создан как открытая система для любых коллабораций как в России, так и международных проектов. Консорциум активно сотрудничает с международным Консорциумом по психиатрической генетике (Psychiatric Genomics Consortium, PGC), в частности, с рабочими группами PGC по шизофрении, аддикциям, нарушениям пищевого поведения, депрессии. Планируются совместные проекты с Институтом геномики и феномики (Мюнхен, Германия) Institute of Psychiatric Phenomics and Genomics (IPPG), UniversityHospital, LMU) и с международным консорциумом CONLIGEN.

Российский национальный консорциум по психиатрической генетике заинтересован в сотрудничестве:

- с научными организациями;
- с учебными заведениями и их профильными кафедрами;
- с диагностическими компаниями;
- с лечебными учреждениями психиатрического профиля любых форм собственности;
- с учеными;
- с врачами;
- с аспирантами, ординаторами и студентами.

С сентября 2019 г. начато формирование МОЛОДЕЖНОЙ СЕКЦИИ консорциума (информация на сайте [RNCPG.ORG](http://RNCPG.ORG)), участие в которой дает молодым ученым:

- возможности профессионального и научного роста;
- освоение современных методов и технологий;
- участие в наборе пациентов, анализе данных и рейтинговых публикациях.

Консорциум выступил одним из организаторов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Генетика и фармакогенетика психических заболеваний», которая пройдет 2–3 декабря 2019 г., в Санкт-Петербурге, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России.

Конференция посвящена обсуждению фундаментальных проблем и прикладных вопросов генетики и фармакогенетики основных психических заболеваний (шизофрения, аффективные расстройства, биполярное аффективное расстройство, химические и нехимические зависимости). Мероприятие проводится при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект №19-015-20051. Официальный веб-сайт конференции: <http://genetics-conference.ru>.

В рамках конференции ведущие иностранные и российские специалисты обсудят проблемы генетического контроля риска формирования психических заболеваний, взаимодействия «геном – окружающая среда», фармакогенетике терапевтических и побочных эффектов фармакотерапии психических и наркологических заболеваний, а также вопросам генетического влияния на результаты комплексной терапии (генетика терапевтического эффекта – «therapy genetics»). Будут представлены концептуальные и теоретические доклады, результаты как клинических исследований, так и исследований на животных с использованием генетических экспериментальных моделей. Значительная часть докладов будет посвящена проблемам трансляции результатов генетических исследований, а также актуальным вопросам внедрения фармакогенетических методов в практику психиатрии. В программу конференции включен симпозиум для выступлений молодых ученых (до 35 лет). В рамках конференции пройдет отдельная секция по биоинформатическим методам в популяционных научных исследованиях в области психиатрической генетики. Запланирована дискуссия в рамках круглого стола по обмену опытом и международной коллаборации научных консорциумов по психиатрической генетике, включая Российский национальный консорциум по психиатрической генетике.

Официальные организаторы конференции:

- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России;
- Российское общество психиатров;
- Российский национальный консорциум по психиатрической генетике;
- Российский фонд фундаментальных исследований (РФФИ).

При участии:

- Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья» Российской академии наук;
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России;

- НИИ психического здоровья, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук;
- Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;
- Институт трансляционной биомедицины СПбГУ;
- Институт фармакологии им. А.В. Вальдмана ПСПбГМУ им. И.П. Павлова;
- Общество фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной терапии.

**ПРОЕКТ РОССИЙСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО КОНСОРЦИУМА  
ПО ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ГЕНЕТИКЕ «ИЗУЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА  
ФОРМИРОВАНИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ»  
(«2000 ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ»)**

**Краткая информация о проекте**

Дизайн: поперечное исследование типа «случай-контроль» (case-control). Пациенты исследуются один раз и сдают биоматериал (слюну). Пациенты: диагноз алкогольной зависимости (МКБ-10 и DSM-5), стационарные или амбулаторные. Контроль: набор не требуется, за исключением этнически гетерогенных регионов (Уфа, Нижний Новгород).

Оценка генотипа: полногеномное сканирование образцов ДНК пациентов и здоровых индивидуумов – генотипирование на чипах GSA (Infinium Global Screening Array) ~ 690,000 SNP.

Оценка фенотипа (клинического фенотипа): единая Карта и Шкалы исследования. Клинические и психометрические международные инструменты. Предусмотрены тренинги для исследователей.

Исследование планируется как мультицентровое. В исследовании принимают участие Центры исследования в Москве, С.-Петербурге, Томске, Липецке, Мурманске, Уфе и Нижнем Новгороде.

Сроки выполнения: старт – апрель 2019 г. Завершение первой волны набора (1000–1500 пациентов): июнь 2020. Завершение второй волны набора (всего 2000–3000 пациентов) – август 2021 г. Генетический анализ: 2021–2022 г.

Критерии включения:

1. Пациенты мужского и женского пола европейского происхождения в возрасте от 18 до 60 лет включительно;
2. Соответствие диагностическим критериям МКБ-10 «синдром зависимости от алкоголя» (F10.2x);
3. Купированный синдром отмены алкоголя (COA) (отсутствие алкоголя в выдыхаемом воздухе);

4. Отсутствие зависимости от иного психоактивного вещества, кроме никотина;
5. Отсутствие текущего приема психотропных препаратов, за исключением бензодиазепинов, в последние 7 дней. Включение пациентов в исследование будет проводиться на этапе формирования ремиссии, или при достижении ремиссии;
6. Участник исследования должен понимать суть исследования и подписать информированное добровольное согласие на включение в исследование, являться благонадежным и готовым выполнять все процедуры исследования.

Критерии невключения:

1. Сопутствующий психический диагноз, соответствующий критериям МКБ-10 в рубриках F00-09 и F20-29;
2. Эпизоды судорог в анамнезе, за исключением случаев единичных простых фебрильных судорог в возрасте от 6 месяцев до 5 лет (единичные простые фебрильные судороги – судороги без признаков фокальности, продолжительностью не более 15 минут, не связанные с инфекционным заболеванием ЦНС или тяжелым метаболическим нарушением);
3. Анамнез пациента содержит информацию об органическом заболевании головного мозга – тяжелая травма, острое нарушение кровообращения головного мозга или инфекционном заболевании ЦНС с устойчивым неврологическим расстройством (фокальным или диффузным), тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации;
4. Пациент с установленным положительным ВИЧ-статусом.

Критерии исключения из исследования:

1. Участник исследования делает запрос об исключении из исследования;
2. Участники исследования, которые в любой момент исследования продемонстрировали, что они не способны принимать участие в исследовании или не нацелены на конструктивное участие;
3. Пациенты, которые, по мнению исследователя, открыто проявляют агрессивное поведение или представляют угрозу жизни себе и окружающим.

Каждый случай выбывания будет фиксироваться. После завершения набора пациентов будет произведен анализ выбывания с оценкой возможных причин.

### **Мероприятия в исследовании**

С участниками исследования будут работать врач-психиатр, врач психиатр-нарколог, медицинский психолог. В ходе исследования будет однократно проведен забор образцов биоматериала (слюна) для проведения генетических исследований.

Временная последовательность процедур исследования:

1. Подробное разъяснение участникам целей исследования и процедур, предусмотренных программой исследования;
2. Подписание информированного согласия на участие в исследовании;

3. При включении в исследование все участники исследования проходят первичное скрининговое обследование с помощью краткого международного нейропсихиатрического опросника MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview, M.I.N.I.) на соответствие критериям включения/невключения и для верификации клинического диагноза или его отсутствия [64]. Опросник (структурированное интервью) разработан на основе критериев DSM-IV и МКБ-10, время на его заполнение – 15–20 мин, он позволяет кратко, но качественно и аккуратно проводить психиатрическое интервью в рамках мультицентровых клинических и эпидемиологических исследований [64];

4. Заполнение единой Карты исследования для всех участников проводится врачом-исследователем на основе медицинской документации и информации, получаемой от участников исследования в процессе интервью;

5. Забор образцов биоматериала для генетических исследований.

### **Краткое описание инструментов исследования для формирования клинического фенотипа**

**Клиническая карта исследования** содержит ряд важных характеристик пациента:

I. Сведения о пациенте и социо-демографические характеристики.

II. Оценка семейной отягощенности по психическим (в т.ч. наркологическим заболеваниям), случаи суицидов в семье, семейная отягощенность соматическими заболеваниями.

III. Оценка и выраженность зависимости от никотина с включением теста Фагерстрема (The Fagerström Test for Nicotine Dependence) [44].

IV. Срок начала алкогольной зависимости и темп ее развития:

Возраст первой пробы алкоголя, Эйфория при первых приемах, Непереносимость при первых приемах, Воспоминания о первом приеме алкоголя

Возраст начала злоупотребления алкоголем, Возраст формирования СОА

Преобладающая симптоматика СОА, Длительность СОА (текущая)

Степень тяжести СОА по шкале CIWA-Ar (The revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale) [72]

Возраст первого обращения по поводу лечения алкогольной зависимости (в том числе амбулаторно), Возраст первой госпитализации

V. Количество госпитализаций на момент исследования, включая текущую:

Заместительные процедуры и амбулаторные обращения, Наличие и оценка качества ремиссий

Преимущественная форма употребления алкоголя в настоящее время

Толерантность (объемы потребления алкоголя), Толерантность на этапе систематического злоупотребления

Текущая толерантность по шкале TLFB (шкала прилагается к анамнестической карте): 90-дневный ретроспективный анализ употребления алкоголя (Timeline Followback, TLFB) [66]

Оценка осложнений СОА

Сезонные (субклинические) колебания в анамнезе

Употребление прочих ПАВ (кроме алкоголя)

VI. Особенности личности и преморбида:

Расстройства личности. Наличие черт психического инфантилизма

Патология родов матери, Патология раннего постнатального периода,

Патология детского возраста, Патология пубертатного возраста

VII. Органический анамнез.

Данные Клинической карты позволяют охарактеризовать пациента с помощью количественных и качественных переменных разного уровня и необходимы для построения адекватных клинических фенотипов, в том числе и динамических фенотипов (например, сроки формирования АЗ) для проведения генетического анализа.

В проекте применяются современные международные клинические и психометрические шкалы и опросники, позволяющие качественно описать различные аспекты клинического фенотипа и хорошо показавшие себя в мультицентровых исследованиях национального уровня [12].

**Клинические инструменты** (заполняются врачом-исследователем)

**Шкала общего клинического впечатления** (Clinical global impression scale, CGI) [40].

**Индекс тяжести зависимости** (Addiction Severity Index, ASI) – инструмент комплексной оценки медицинского, психологического и социального состояния пациентов с болезнями зависимости [54]. ASI представляет собой стандартизированный полуструктурированный опросник который заполняется врачом, психологом или специально обученным интервьюером в процессе беседы с пациентом [13].

**Психометрические инструменты – самоопросники** (заполняются пациентом самостоятельно согласно подробной инструкции врача-исследователя или клинического психолога. Не допускается помощь пациенту или комментарии его ответов.

**Пенсильванская шкала влечения к алкоголю** (Penn alcohol craving scale, PACS) предназначена для количественной оценки патологического влечения к алкоголю [35]. Пациент самостоятельно по 6-бальной шкале оценивает частоту возникновения, интенсивность и продолжительность влечения, способность противостоять потреблению, общий уровень влечения к алкоголю за прошедшую неделю [13].

### **Оценка аффективных симптомов**

**Шкала Монтгомери-Асберг для оценки депрессии** (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) предназначена для количественной (балльной) оценки тяжести депрессии [55].

**Госпитальная шкала тревоги и депрессии** (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) разработана для первичного выявления и оценки выраженности аффективных нарушений в условиях общемедицинской практики [82], адаптирована в РФ А.В. Андрющенко с коллегами [1]. Шкала не вызывает затруднений у пациента и не требует продолжительного времени на заполнение и интерпретацию результатов. Она содержит 14 пунктов, каждому из которых соответствует 4 варианта ответов, отражающих степень нарастания симптоматики. При формировании шкалы были исключены симптомы тревоги и депрессии, которые могут быть интерпретированы как проявление соматического заболевания. Пункты субшкалы депрессии отобраны из списка наиболее часто встречающихся жалоб и симптомов и отражают преимущественно ангедонический компонент депрессивного расстройства. Пункты субшкалы тревоги отражают ее психологические проявления.

**Шкала тревоги Спилбергера** (State-Trait Anxiety Inventory, STAI) для оценки как личностной (как устойчивая черта личности – Trait) и ситуативной (как состояние, связанное с текущей ситуацией – State) тревоги [68], в РФ адаптирована Ханиным Ю.Л.

### **Оценка психопатологических симптомов**

**Опросник выраженности психопатологической симптоматики** (Symptom Checklist-90-Revised, SCL-90-R) [30; 31]. Предназначен для оценки широкого круга психопатологических симптомов, в особенности у больных с соматизированными расстройствами, алкогольной зависимостью и другими формами зависимости. В РФ адаптирована Тарабриной Н.В. [17]. Методика состоит из 90 вопросов. Результаты оцениваются по следующим шкалам: 1) соматизация (SOM); 2) обсессивно-компульсивные расстройства (O-S); 3) межличностная сензитивность (INT); 4) депрессия (DEP); 5) тревожность (ANX); 6) враждебность (HOS); 7) фобическая тревожность (PHOB); 8) паранойяльные симптомы (PAR); 9) психотизм (PSY); 10) дополнительные вопросы (ADD). Используются 3 индекса: GSI (общий индекс тяжести симптомов); PSI (индекс позитивной симптоматики); PDSI (индекс выраженности дистресса).

**Продромальный опросник-16** (Prodromal Questionnaire, PQ-16) для скрининга состояний высокого риска развития расстройств психотического спектра [46.] Является сокращенной версией оригинального опросника для выявления продромальных и психотических симптомов, содержащего 92 пункта [51]. PQ-16 – это скрининговый инструмент, регистрирующий субклинические психотические симптомы, указывающие на риск развития психоза, но не на сам психоз. Опросник состоит из 14 пунктов, оценивающих продуктивную симптоматику, и 2

пунктов, регистрирующих негативные симптомы. Также опросник подразумевает самостоятельную оценку пациентом степени беспокойства (отсутствует/слабо/средне/сильно), которую вызывает у него каждый из выявленных симптомов.

### **Психологические психометрические инструменты**

**Опросник темперамента и характера Клонинджера** (Temperament And Character Inventory, TCI) [27]. Опросник основан на психобиологической теории Роберта Клонинджера, согласно которой существуют четыре основные личностные характеристики: Поиск новизны (Novelty Seeking), Избегание опасности (Harm Avoidance), Зависимость от поощрения (Reward Dependence), Упорство (Persistence). Каждая из этих характеристик, в свою очередь, может быть разбита на несколько составляющих более мелкого порядка. Сами же характеристики, по мнению Р. Клонинджера, имеют преимущественно наследственно-биологическую детерминацию, и обусловлены особенностями нейромедиаторных систем ЦНС. Значительное количество генетических исследований черт личности, характера и темперамента проведено с использованием этой шкалы, что дает возможность сопоставления данных. В проекте используется адаптированный в РФ вариант со 125 вопросами TCI-125 [6].

**Шкала импульсивности Баррата BIS-11** (Barratt Impulsiveness Scale; BIS) [56], наиболее известная в мире шкала для оценки импульсивности как сложно-психологического конструкта, адаптирована в России С.Н. Ениколоповым [7].

**Шкала для оценки уровня ангедонии Снайта-Гамильтона** (Snaitth-Hamilton Pleasure Scale, SHAPS) [65]. Ангедония – снижение или утрата способности испытывать удовольствие, представляет собой сложный психологический, клинический и нейробиологический конструкт, который рассматривается в качестве базового психопатологического феномена при широком круге психических заболеваний и может присутствовать у здоровых индивидуумов. Ангедония считается важнейшим нейробиологическим и психологическим феноменом, объединяющим депрессивные расстройства и болезни зависимости от психоактивных веществ (аддикции). Ангедония имеет значительный уровень наследуемости и считается одним из важных кандидатных эндотипов депрессии и аддикций.

### **Оценка эмоциональных факторов поведенческой активации**

**Методика PANAS** (Positive and Negative Affect Schedule) [29] – один из наиболее распространенных инструментов для оценки общей позитивной и негативной эмоциональности, русскоязычная адаптация Осина Е.Н. (Шкала позитивного аффекта и негативного аффекта, ШПАНА) [14]. Ряд исследователей рассматривает позитивную и негативную эмоциональность как субъективное отражение действия систем управления поведением – системы поведенческой ингибиции (behavioral inhibition system), с которой связаны негативные эмоциональные состояния, и системы поведенческого вовлечения (behavioral engagement system), с которой связаны позитивные эмоциональные состояния [14].

### Оценка факторов мотивации социального взаимодействия

Социальная тревога относится к так называемым «зонтичным» психологическим понятиям, имеет континуальную природу и включает в себя целый спектр явлений – от застенчивости до социальной фобии [59]. В исследовании используются следующие инструменты: «**Шкала социальной тревожности Либовица**» (Liebowitz Social Anxiety Scale, LSAS) и «**Шкала страха негативной оценки (краткая версия)**» (Brief Fear of Negative Evaluation Scale-Revised, BFNES-R) [24; 50] в адаптации И.В. Григорьевой и С.Н. Ениколопова [4].

### Оценка факторов эмоциональной саморегуляции

Параметр, традиционно считающийся важным в изучении эмоционально-мотивационной сферы лиц с различными видами аддикции. В исследовании используется «**Опросник эмоциональной регуляции Gross и John**» (Emotion Regulation Questionnaire, ERQ) [39] в переводе и адаптации А.А. Панкратовой и Д.С. Корниенко [15].

### Оценка уровня агрессивности

В исследовании предполагается использование «**Опросника Басса-Перри**» (The Buss-Perry Aggression Questionnaire, BPAQ) [22] в адаптации С.Н. Ениколопова и Н.П. Цибульского [5].

### Оценка личностных свойств в концепции Большой Пятерки (Big Five) [28; 38]

Существует множество модификаций, некоторые из них адаптированы для использования на русском языке. В проекте используется краткая версия «**Пятифакторного опросника личности TIPI**» в адаптации А.С. Сергеевой (TIPI-RU) [16].

### Оценка психотравмирующих факторов детства

Применяется психометрический инструмент-самоопросник, показавший хорошее качество и приемлемую валидность – международный опросник неблагоприятного детского опыта (**Adverse Childhood Experiences International Questionnaire, ACE-IQ**) [73]. Также используется опросник детской травмы (**Childhood Trauma Questionnaire, CTQ**) [69]. Оба психометрических инструмента измеряют 5 видов плохого обращения в детстве: эмоциональное, физическое и сексуальное насилие, а также эмоциональное и физическое пренебрежение.

### Общий опросник качества жизни, SF-36 [75]

Опросник включает в себя 36 вопросов, ответы на которые формируют 8 стандартизованных шкал, представляющих собой профиль физического и психического здоровья [13].

Таким образом, применение качественных международных клинических и психометрических инструментов позволит получить гармоничное описание

многообразных проявлений клинического фенотипа алкогольной зависимости для корректного генетического анализа. Исследование планируется к проведению согласно важнейшим принципам доказательной медицины [2].

### **Участие в Проекте Российского национального консорциума по психиатрической генетике (РНКПГ) «Изучение генетических факторов риска формирования алкогольной зависимости («2000 пациентов с алкогольной зависимостью»)**

Консорциум заинтересован в присоединении к Проекту новых Центров исследования – клинических и научных организаций любых форм собственности, работающих на территории Российской Федерации. Заявку на участие можно оставить на сайте Консорциума <http://rncpg.org> или написать по электронной почте [rncpg.rus@gmail.com](mailto:rncpg.rus@gmail.com). Специалисты Консорциума свяжутся с Вами для уточнения возможностей Вашего Центра и присоединения к Проекту.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Андрущенко А.В., Дробижев М.Ю., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS в диагностике депрессий в общемедицинской практике // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2003. – №5. – С. 11–18.
2. 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.
3. Голимбет В.Е. Геномика в психологии и психиатрии // Молекулярная биология. – 2004. – Т. 38. – №1. – С. 165–170.
4. Григорьева И.В., Ениколопов С.Н. Апробация опросников «Шкала социальной тревожности Либовица» и «Шкала страха негативной оценки (краткая версия)» // Национальный психологический журнал. – 2016. – №1. – С. 31–44.
5. Ениколопов С.Н., Цибульский Н.П. Психометрический анализ русскоязычной версии Опросника диагностики агрессии А. Басса и М. Перри // Психологический журнал. – 2007. – №1. – С. 115–124.
6. Ениколопов С.Н., Ефремов А.Г. Апробация биосоциальной методики Клонинжера «Структура характера и темперамента» // Материалы I международной конференции, посвященной памяти Б.В. Зейгарник. – М., 2001. – С. 104–105.
7. Ениколопов С.Н., Медведева Т.И. Апробация русскоязычной версии методики «Шкала импульсивности Барратта» (BIS-11) // Психология и право. – 2015. – Т. 5. – №3. – С. 75–89.
8. Кибитов А.О. Генетические маркеры клинических вариантов развития наркологических заболеваний // Вопросы наркологии. – 2013. – №2. – С. 131–146.
9. Кибитов А.О. Российский национальный консорциум по психиатрической генетике: критическая роль биобанкинга для развития популяционных исследований // VII Съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров, посвященный 100-летию кафедры генетики СПбГУ, и ассоциированные симпозиумы : сборник тезисов Международного конгресса. – СПб., 2019. – С. 418.
10. Кибитов А.О., Анохина И.П. Генетические основы этиологии и патогенеза болезней зависимости от психоактивных веществ // Наркология. – 2016. – №6. – С. 84–104.
11. Кибитов А.О., Воскобоева Е.Ю., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Смирнова Е.В. Влияние фактора семейной отягощенности алкоголизмом и величины ее плотности на возрастные,

- динамические и качественные параметры формирования зависимости от алкоголя: опыт системного исследования // Наркология. – 2010. – №1. – С. 59–71.
12. *Кибитов А.О., Егоров А.Ю., Трусова А.В., Николишин А.Е., Гречаный С.В., Рыбакова К.В., Илюк Р.Д., Солдаткин В.А., Баранок Н.В., Яковлев А.Н., Понизовский П.А., Ханыков В.В., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Соловьева М.Г., Крупицкий Е.М., Шмуклер А.Б.* Система комплексных молекулярно-генетических и психологических маркеров высокого риска развития интернет-зависимости: возможности изучения, дизайн и методология исследования // Наркология. – 2019. – №8. – С. 18–39.
  13. *Ненастьева А.Ю.* Психометрические шкалы в современной клинической наркологии // Вопросы наркологии. – 2018. – №7. – С. 46–71.
  14. *Осин Е.Н.* Измерение позитивных и негативных эмоций: разработка русскоязычного аналога методики PANAS // Психология. Журнал Высшей школы экономики. – 2012. – Т. 9. – №4. – С. 91–110.
  15. *Панкратова А.А., Корниенко Д.С.* Русскоязычная адаптация опросника ERQ (Emotion Regulation Questionnaire) Дж. Гросса // Вопросы психологии. – 2017. – №5. – С. 139–149.
  16. *Сергеева А.С., Кириллов Б.А., Джумагулова А.Ф.* Перевод и адаптация краткого пятифакторного опросника личности (TIPI-RU): оценка конвергентной валидности, внутренней согласованности и тест-ретестовой надежности // Экспериментальная психология. – 2016. – Т. 9. – №3. – С. 138–154.
  17. *Тарабрина Н.В.* Практикум по психологии посттравматического стресса. – СПб: Питер, 2001. – 272 с.
  18. *Aliev F., Wetherill L., Bierut L., Bucholz K.K., Edenberg H., Foroud T., Dick D.M.* Genes associated with alcohol outcomes show enrichment of effects with broad externalizing and impulsivity phenotypes in an independent sample // J. Stud. Alcohol. Drugs. – 2015. – Vol. 76. – N1. – P. 38–46.
  19. *Andersen A.M., Pietrzak R.H., Kranzler H.R., Ma L., Zhou H., Liu X., Kramer J., Kuperman S., Edenberg H.J., Nurnberger J.I. Jr., Rice J.P., Tischfield J.A., Goate A., Foroud T.M., Meyers J.L., Porjesz B., Dick D.M., Hesselbrock V., Boerwinkle E., Southwick S.M., Krystal J.H., Weissman M.M., Levinson D.F., Potash J.B., Gelernter J., Han S.* Polygenic scores for major depressive disorder and risk of alcohol dependence // JAMA Psychiatry. – 2017. – Vol. 74. – N11. – P. 1153–1160. – doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.2269.
  20. *Balestri M., Calati R., Serretti A., DeRonchi D.* Genetic modulation of personality traits: a systematic review of the literature // Int. Clin. Psychopharmacol. – 2014. – Vol. 29. – N1. – P. 1–15. – doi:10.1097/YIC.0b013e328364590b.
  21. *Blednov Y.A., Mayfield R.D., Belknap J., Harris R.A.* Behavioral actions of alcohol: phenotypic relations from multivariate analysis of mutant mouse data // Genes Brain Behav. – 2012. – Vol. 11. – N4. – P. 424–435. – doi: 10.1111/j.1601-183X.2012.00780.x.
  22. *Buss A.H., Perry M.P.* The aggression questionnaire // Journal of Personality and Social Psychology. – 1992. – N63. – P. 452–459.
  23. *Carey C.E., Agrawal A., Bucholz K.K., Hartz S.M., Lynskey M.T., Nelson E.C., Bierut L.J., Bogdan R.* associations between polygenic risk for psychiatric disorders and substance involvement // Front. Genet. – 2016. – Vol. 7. – N149. – P. 1–10. – doi: 10.3389/fgene.2016.00149.
  24. *Carleton R.* Social anxiety and fear of negative evaluation: Construct validity of the BFNE-II // Journal of Anxiety Disorders. – 2007. – Vol. 21. – P. 131–141.
  25. *Clarke T.K., Nymberg C., Schumann G.* Genetic and environmental determinants of stress responding // Alcohol. Res. – 2012. – Vol. 34. – N4. – P. 484–494.
  26. *Clarke T.K., Smith A.H., Gelernter J., Kranzler H.R., Farrer L.A., Hall L.S., Fernandez-Pujals A.M., MacIntyre D.J., Smith B.H., Hocking L.J., Padmanabhan S., Hayward C., Thomson P.A., Porteous*

- D.J., Deary I.J., McIntosh A.M.* Polygenic risk for alcohol dependence associates with alcohol consumption, cognitive function and social deprivation in a population-based cohort // *Addict. Biol.* – 2016. – Vol. 21. – N2. – P. 469–480. – doi: 10.1111/adb.12245.
27. *Cloninger C.R.* The temperament and character inventory (TCI): A guide to its development and use. – St. Louis, MO: Center for Psychobiology of Personality, Washington University, 1994. – 87 p.
28. *Costa P.T., McCrae R.* Four ways five factors are basic // *Personality and Individual Differences.* – 1992. – Vol. 13. – Is. 6. – P. 653–665.
29. *Crawford J.R., Henry J.D.* The Positive and Negative Affect Schedule (PANAS): Construct validity, measurement properties and normative data in a large non-clinical sample // *British Journal of Clinical Psychology.* – 2004. – Vol. 43. – N3. – P. 245–265.
30. *Derogatis L.R., Lipman R.S., Covi L.* SCL-90: An outpatient psychiatric rating scale – Preliminary report // *Psychopharmacology Bulletin.* – 1973. – Vol. 9. – N1. – P. 13–27.
31. *Derogatis L.R., Cleary P.A.* Confirmation of the dimensional structure of the SCL-90: A study in construct validation // *J. Clin. Psychol.* – 1977. – Vol. 33. – P. 981–989.
32. *Dick D.M., Kendler K.S.* The impact of gene-environment interaction on alcohol use disorders // *Alcohol. Res.* – 2012. – Vol. 34. – N3. – P. 318–324.
33. *Docherty A.R., Moscati A.A., Fanous A.H.* Cross-Disorder Psychiatric Genomics // *Curr. Behav. Neurosci. Rep.* – 2016. – Vol. 3. – N3. – P. 256–263. – doi: 10.1007/s40473-016-0084-3.
34. *Fedorenko O.Y., Golimbet V.E., Ivanova S.A., Levchenko A., Gainetdinov R.R., Semke A.V., Simutkin G.G., Gareeva A.E., Glotov A.S., Gryaznova A., Iourov I.Y., Krupitsky E.M., Lebedev I.N., Mazo G.E., Kaleda V.G., Abramova L.I., Oleichik I.V., Nasykhova Y.A., Nasyrova R.F., Nikolishin A.E., Kasyanov E.D., Rukavishnikov G.V., Timerbulatov I.F., Brodyansky V.M., Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Zhilyaeva T.V., Sergeeva A.V., Blokhina E.A., Zvartau E.E., Blagonravova A.S., Aftanas L.I., Bokhan N.A., Kekelidze Z.I., Klimenko T.V., Anokhina I.P., Khusnutdinova E.K., Klyushnik T.P., Neznanov N.G., Stepanov V.A., Schulze T.G., Kibitov A.O.* Opening up new horizons for psychiatric genetics in the Russian Federation: moving toward a national consortium // *Mol. Psychiatry.* – 2019. – Vol. 24. – N8. – P. 1099–1111. – doi: 10.1038/s41380-019-0354-z.
35. *Flannery B.A., Volpicelli J.R., Pettinati H.M.* Psychometric properties of the Penn alcohol craving scale // *Alc. Clin. Exp. Res.* – 1999. – Vol. 23. – N8. – P. 1289–1295.
36. *Foo J.C., Streit F., Treutlein J., Ripke S., Witt S.H., Strohmaier J., Degenhardt F., Forstner A.J., Hoffmann P., Soyka M., Dahmen N., Scherbaum N., Wodarz N., Heilmann-Heimbach S., Herms S., Cichon S., Preuss U., Gaebel W., Ridinger M., Hoffmann S., Schulze T.G., Maier W., Zill P., Müller-Myhsok B., Ising M., Lucae S., Nöthen M.M., Mann K., Kiefer F., Rietschel M., Frank J.* Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Shared genetic etiology between alcohol dependence and major depressive disorder // *Psychiatr. Genet.* – 2018. – Vol. 28. – N4. – P. 66–70. – doi: 10.1097/YPG.0000000000000201.
37. *Gedik H., Erdal M.E., Yilmaz S.G., Sengul C., Sengul C.B., Herken H.* Association of microRNA biogenesis pathway gene variants and alcohol dependence risk // *DNA Cell Biol.* – 2015. – Vol. 34. – N3. – P. 220–226. – doi: 10.1089/dna.2014.2549.
38. *Goldberg L.R.* The development of markers for the Big-Five factor structure // *Psychological Assessment.* – 1992. – N4. – P. 26–42.
39. *Gross J.J., John O.P.* Individual differences in two emotion regulation processes: implications for affect, relationships, and well-being // *Journal of Personality and Social Psychology.* – 2003. – Vol. 85. – N2. – P. 348–362.
40. *Guy W.* (ed.). *Clinical Global Impressions // ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised.* – National Institute of Mental Health, Rockville, MD, 1976.

41. Hall F.S., Drgonova J., Jain S., Uhl G.R. Implications of genome wide association studies for addiction: are our a priori assumptions all wrong? // *Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 140. – N3. – P. 267–279. – doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.07.006.
42. Hart A.B., Kranzler H.R. Alcohol dependence genetics: lessons learned from Genome-Wide Association Studies (GWAS) and Post-GWAS Analyses // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2015. – Vol. 39. – N8. – P. 1312–1327. – doi: 10.1111/acer.12792.
43. Hartz S.M., Horton A.C., Oehlert M., Carey C.E., Agrawal A., Bogdan R., Chen L.S., Hancock D.B., Johnson E.O., Pato C.N., Pato M.T., Rice J.P., Bierut L.J. Association Between Substance Use Disorder and Polygenic Liability to Schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* – 2017. – Vol. 82. – N10. – P. 709–715. – doi: 10.1016/j.biopsych.2017.04.020.
44. Heatherton T.F., Kozlowski L.T., Frecker R.C., Fagerström K.O. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire // *Br. J. Addict.* – 1991. – Vol. 86. – N9. – P. 1119–1127.
45. Highland K.B., Herschl L.C., Klanecky A., McChargue D.E. Biopsychosocial pathways to alcohol-related problems // *Am. J. Addict.* – 2013. – Vol. 22. – N4. – P. 366–372. – doi: 10.1111/j.1521-0391.2013.12012.x.
46. Ising H.K., Veling W., Loewy R.L., Rietveld M.W., Rietdijk J., Dragt S., Klaassen R.M., Nieman D.H., Wunderink L., Linszen D.H., van der Gaag M. The validity of the 16-item version of the Prodromal Questionnaire (PQ-16) to screen for ultra high risk of developing psychosis in the general help-seeking population // *Schizophr. Bull.* – 2012. – Vol. 38. – N6. – P. 1288–1296. – doi:10.1093/schbul/sbs068.
47. Kinreich S., Meyers J.L., Maron-Katz A., Kamarajan C., Pandey A.K., Chorlian D.B., Zhang J., Pandey G., Subbie-Saenz de Viteri S., Pitti D., Anokhin A.P., Bauer L., Hesselbrock V., Schuckit M.A., Edenberg H.J., Porjesz B. Predicting risk for Alcohol Use Disorder using longitudinal data with multimodal biomarkers and family history: a machine learning study // *Mol. Psychiatry.* – 2019. – Oct 8. – doi: 10.1038/s41380-019-0534-x.
48. Lai D., Wetherill L., Bertelsen S., Carey C.E., Kamarajan C., Kapoor M., Meyers J.L., Anokhin A.P., Bennett D.A., Bucholz K.K., Chang K.K., De Jager P.L., Dick D.M., Hesselbrock V., Kramer J., Kuperman S., Nurnberger J.I. Jr., Raj T., Schuckit M., Scott D.M., Taylor R.E., Tischfield J., Hariri A.R., Edenberg H.J., Agrawal A., Bogdan R., Porjesz B., Goate A.M., Foroud T. Genome-wide association studies of alcohol dependence, DSM-IV criterion count and individual criteria // *Genes Brain Behav.* – 2019. – Vol. 18. – N6. – doi: 10.1111/gbb.12579.
49. Lee B.Y., Park S.Y., Ryu H.M., Shin C.Y., Ko K.N., Han J.Y., Koren G., Cho Y.H. Changes in the methylation status of DAT, SERT, and MeCP2 gene promoters in the blood cell in families exposed to alcohol during the periconceptual period // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2015. – Vol. 39. – N2. – P. 239–250. – doi: 10.1111/acer.12635.
50. Liebowitz M.R. Socialphobia // *Modern Problems in Pharmacopsychiatry.* – 1987. – Vol. 22. – P. 141–173.
51. Loewy R.L., Bearden C.E., Johnson J.K., Raine A., Cannon T.D. The prodromal questionnaire (PQ): preliminary validation of a self-report screening measure for prodromal and psychotic syndromes // *Schizophr. Res.* – 2005. – Vol. 79. – N1. – P. 117–125.
52. Lo M.T., Hinds D.A., Tung J.Y., Franz C., Fan C.C., Wang Y., Smeland O.B., Schork A., Holland D., Kauppi K., Sanyal N., Escott-Price V., Smith D.J., O'Donovan M., Stefansson H., Bjornsdottir G., Thorgeirsson T.E., Stefansson K., McEvoy L.K., Dale A.M., Andreassen O.A., Chen C.H. Genome-wide analyses for personality traits identify six genomic loci and show correlations with psychiatric disorders // *Nat. Genet.* – 2017. – Vol. 49. – N1. – P. 152–156. – doi: 10.1038/ng.3736.
53. Marees A.T., Gamazon E.R., Gerring Z., Vorspan F., Fingal J., van den Brink W., Smit D.J.A., Verweij K.J.H., Kranzler H.R., Sherva R., Farrer L.; International Cannabis Consortium, Gelernter J., Derks

- E.M.* Post-GWAS analysis of six substance use traits improves the identification and functional interpretation of genetic risk loci // *Drug Alcohol Depend.* – 2019. – Nov 4. – doi: 10.1016/j.drugalcdep.2019.107703.
54. *McLellan A.T., Luborsky L., Woody G.E., O'Brien C.P.* An improved diagnostic evaluation instrument for substance abuse patients. The Addiction Severity Index // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 1980. – Vol. 168. – N1. – P. 26–33.
55. *Montgomery S.A., Asberg M.* A new depression scale designed to be sensitive to change // *Br. J. Psychiatry.* – 1979. – Vol. 134. – P. 382–389.
56. *Patton J.H., Stanford M.S., Barratt E.S.* Factor structure of the Barratt impulsiveness scale // *J. Clin. Psychol.* – 1995. – Vol. 51. – N6. – P. 768–774.
57. *Pignataro L., Varodayan F.P., Tannenholz L.E., Harrison N.L.* The regulation of neuronal gene expression by alcohol // *Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 124. – N3. – P. 324–335. – doi: 10.1016/j.pharmthera.2009.09.002.
58. *Polimanti R., Peterson R.E., Ong J.S., MacGregor S., Edwards A.C., Clarke T.K., Frank J., Gerring Z., Gillespie N.A., Lind P.A., Maes H.H., Martin N.G., Mbarek H., Medland S.E., Streit F.; Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Agrawal A., Edenberg H.J., Kendler K.S., Lewis C.M., Sullivan P.F., Wray N.R., Gelernter J., Derks E.M.* Evidence of causal effect of major depression on alcohol dependence: findings from the psychiatric genomics consortium // *Psychol. Med.* – 2019. – Vol. 49. – N7. – P. 1218–1226. – doi: 10.1017/S0033291719000667.
59. *Rapee R.M., Spence S.H.* The etiology of social phobia: empirical evidence and an initial model. // *Clin. Psychol. Rev.* – 2004. – Vol. 24. – N7. – P. 737–767.
60. *Reilly M.T., Harris R.A., Noronha A.* Using genetically engineered animal models in the postgenomic era to understand gene function in alcoholism // *Alcohol. Res.* – 2012. – Vol. 34. – N3. – P. 282–291.
61. *Ron D., Messing R.O.* Signaling pathways mediating alcohol effects // *Curr. Top. Behav. Neurosci.* – 2013. – Vol. 13. – P. 87–126. – doi: 10.1007/7854\_2011\_161.
62. *Salvatore J.E., Aliev F., Bucholz K., Agrawal A., Hesselbrock V., Hesselbrock M., Bauer L., Kuperman S., Schuckit M.A., Kramer J., Edenberg H.J., Foroud T.M., Dick D.M.* Polygenic risk for externalizing disorders: Gene-by-development and gene-by-environment effects in adolescents and young adults // *Clin. Psychol. Sci.* – 2015. – Vol. 3. – N2. – P. 189–201.
63. *Salvatore J.E., Aliev F., Edwards A.C., Evans D.M., Macleod J., Hickman M., Lewis G., Kendler K.S., Loukola A., Korhonen T., Latvala A., Rose R.J., Kaprio J., Dick D.M.* Polygenic scores predict alcohol problems in an independent sample and show moderation by the environment // *Genes (Basel).* – 2014. – Vol. 5. – N2. – P. 330–346. – doi: 10.3390/genes5020330.
64. *Sheehan D.V., Lecrubier Y., Sheehan K.H., Amorim P., Janavys J., Weiller E., Hergueta T., Baker R., Dunbar G.C.* The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10 // *J. Clin. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 59. – Sup. 20. – P. 22–33.
65. *Snaith R.P., Hamilton M., Morley S., Humayan A., Hargreaves D., Trigwell P.* A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale // *Br. J. Psychiatry.* – 1995. – Vol. 167. – N1. – P. 99–103.
66. *Sobell L.C., Sobell M.B.* Timeline follow-back: a technique for assessing self-reported alcohol consumption // *Measuring alcohol consumption: psychosocial and biological methods* / Litten R.Z., Allen J.P., eds. – Totowa, NJ: The Humana Press, 1992. – P. 41–72.
67. *Spanagel R.* Convergent functional genomics in addiction research – a translational approach to study candidate genes and gene networks // *Silico Pharmacol.* – 2013. – Vol. 1. – P. 18. – doi: 10.1186/2193-9616-1-18.

68. *Spielberger C.D., Gorsuch R.L., Lushene R., Vagg P.R., Jacobs G.A.* Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. – Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1983.
69. *Spinhoven P., Penninx B.W., Hickendorff M., vanHemert A.M., Bernstein D.P., Elzinga B.M.* Childhood Trauma Questionnaire: Factor Structure, Measurement Invariance, and Validity Across Emotional Disorders // *Psychological Assessment*. – 2014. – Vol. 26. – N3. – P. 717–729.
70. *St Pourcain B., Haworth C.M., Davis O.S., Wang K., Timpson N.J., Evans D.M., Kemp J.P., Ronald A., Price T., Meaburn E., Ring S.M., Golding J., Hakonarson H., Plomin R., Davey S.G.* Heritability and genome-wide analyses of problematic peer relationships during childhood and adolescence // *Hum. Genet.* – 2015. – Vol. 134. – N6. – P. 539–551. – doi: 10.1007/s00439-014-1514-5.
71. *Starkman B.G., Sakharkar A.J., Pandey S.C.* Epigenetics-beyond the genome in alcoholism // *Alcohol. Res.* – 2012. – Vol. 34. – N3. – P. 293–305.
72. *Sullivan J.T., Sykora K., Schneiderman J., Naranjo C.A., Sellers E.M.* Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar) // *British Journal of Addiction*. – 1989. – Vol. 84. – N11. – P. 1353–1357.
73. *Violence and Injury Prevention: Adverse Childhood Experiences International Questionnaire (ACE-IQ).* – World Health Organization, WHO. – (accessed 19.12.2018).
74. *Walters R.K., Polimanti R., Johnson E.C., McClintick J.N., Adams M.J., Adkins A.E., Aliev F., Bacanu S.A., Batzler A., Bertelsen S. et al.* Transancestral GWAS of alcohol dependence reveals common genetic underpinnings with psychiatric disorders // *Nature Neurosci.* – 2018. – Vol. 21. – N12. – P. 1656–1669. – doi: 10.1038/s41593-018-0275-1.
75. *Ware J.E.* The MOS 36-item Short-Form Health Survey // *Med. Care.* – 1992. – Vol. 8. – P. 473–483.
76. *Wetherill L., Lai D., Johnson E.C., Anokhin A., Bauer L., Bucholz K.K., Dick D.M., Hariri A.R., Hesselbrock V., Kamarajan C., Kramer J., Kuperman S., Meyers J.L., Nurnberger J.I. Jr., Schuckit M., Scott D.M., Taylor R.E., Tischfield J., Porjesz B., Goate A.M., Edenberg H.J., Foroud T., Bogdan R., Agrawal A.* Genome-wide association study identifies loci associated with liability to alcohol and drug dependence that is associated with variability in reward-related ventral striatum activity in African- and European-Americans // *Genes Brain Behav.* – 2019. – Vol. 18. – N6. – doi: 10.1111/gbb.12580.
77. *Wetherill L., Agrawal A., Kapoor M., Bertelsen S., Bierut L.J., Brooks A., Dick D., Hesselbrock M., Hesselbrock V., Koller D.L., Le N., Nurnberger J.I. Jr., Salvatore J.E., Schuckit M., Tischfield J.A., Wang J.C., Xuei X., Edenberg H.J., Porjesz B., Bucholz K., Goate A.M., Foroud T.* Association of substance dependence phenotypes in the COGA sample // *Addict Biol.* – 2014. – Vol. 20. – N3. – P. 617–627. – doi: 10.1111/adb.12153.
78. *Witt S.H., Streit F., Jungkunz M., Frank J., Awasthi S., Reinbold C.S., Treutlein J., Degenhardt F., Forstner A.J., Heilmann-Heimbach S., Dietl L., Schwarze C.E., Schendel D., Strohmaier J., Abdellaoui A., Adolfsen R., Air T.M., Akil H., Alda M., Alliey-Rodriguez N., Andreassen O.A., Babadjanova G., Bass N.J., Bauer M., Baune B.T., Bellivier F., Bergen S., Bethell A., Biernacka J.M. et al.* Genome-wide association study of borderline personality disorder reveals genetic overlap with bipolar disorder, major depression and schizophrenia // *Transl. Psychiatry.* – 2017. – Vol. 7. – N6. – doi: 10.1038/tp.2017.115.
79. *Wolen A.R., Miles M.F.* Identifying gene networks underlying the neurobiology of ethanol and alcoholism // *Alcohol Res.* – 2012. – Vol. 34. – N3. – P. 306–317.
80. *Wolstenholme J.T., Warner J.A., Capparuocini M., Archer K.J., Shelton K.L., Miles M.F.* Genomic analysis of individual differences in ethanol drinking: evidence for non-genetic factors in C57BL/6 mice // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6. – N6. – doi: 10.1371/journal.pone.0021100.
81. *Zhou Z., Enoch M.A., Goldman D.* Gene expression in the addicted brain // *Int. Rev. Neurobiol.* – 2014. – Vol. 116. – P. 251–273. – doi: 10.1016/B978-0-12-801105-8.00010-2.

82. Zigmund A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 1983. – Vol. 67. – №6. – P. 361–370.

## A FIRST RUSSIAN GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDY OF ALCOHOL DEPENDENCE: A PROJECT OF THE RUSSIAN NATIONAL CONSORTIUM FOR PSYCHIATRIC GENETICS

Kibitov A.O.<sup>1,5</sup>, Nikolishin A.E.<sup>1,6</sup>, Trusova A.V.<sup>2,4</sup>, Krupitsky E.M.<sup>2,3,5</sup>

<sup>1</sup> V. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology  
National Scientific Research Centre on Addictions  
Moscow, Russia

<sup>2</sup> V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology  
St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup> I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University  
St. Petersburg, Russia

<sup>4</sup> St. Petersburg State University  
St. Petersburg, Russia

<sup>5</sup> Russian National Consortium for Psychiatric Genetics

<sup>6</sup> Young scientists Section of the Russian National Consortium for Psychiatric Genetics

Addictions are illnesses polygenic in nature which belong to an extensive class of diseases with hereditary predisposition and significant contribution of genetic factors to their etiology and pathogenesis, being estimated as 40–70%. Alcohol addiction is one of the most common kinds of such disease.

Despite the significant achievements of separate groups of scientists, no genome-wide association studies (GWAS) in the field of psychiatric genetics has yet been conducted in Russia, and the Russian population has not been studied at the modern technological and scientific level. The article describes the design and methodology of Russia's first multicenter genome-wide association study of alcohol dependence, which is being conducted since 2019 in the framework of the Russian National Consortium for Psychiatric Genetics (RNCPG; [www.RNCPG.org](http://www.RNCPG.org)), the first collaboration of scientists and physicians from the leading scientific centers of the country, with participation of specialized psychiatric and addiction treatment clinics.

The Consortium is interested in joining the Project of new research centers, both clinical and research organizations of all forms of ownership operating in the Russian Federation. Information on the possibility to join the project is available on the Consortium website.

**Keywords:** *psychiatry, addiction medicine, genetics, genomics, alcohol addiction, genome-wide association studies, multicenter studies, scientific genetic consortia.*