

БИОМЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ НАРКОЛОГИИ

doi: 10.47877/0234-0623_2021_04_25

ДИМЕНСИОНАЛЬНЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РИСКА ИНТЕРНЕТ-ЗАВИСИМОГО ПОВЕДЕНИЯ У МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ¹

Кибитов А.О.¹, Чупрова Н.А.¹, Соловьева М.Г.^{1,2}, Меркулова Т.В.^{1,2},
Гречаный С.В.³, Баранок Н.В.⁴, Рыбакова К.В.⁵, Николишин А.Е.¹,
Понизовский П.А.¹, Солдаткин В.А.⁶, Яковлев А.Н.⁷, Егоров А.Ю.^{8,9,10},
Трусова А.В.^{5,8}, Крупицкий Е.М.^{5,11}, Шмуклер А.Б.¹

druggen@mail.ru

- ¹ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского
г. Москва, Россия
- ² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
г. Москва, Россия
- ³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
г. Санкт-Петербург, Россия
- ⁴ Мурманский областной наркологический диспансер
г. Мурманск, Россия
- ⁵ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева
г. Санкт-Петербург, Россия
- ⁶ Ростовский государственный медицинский университет
г. Ростов-на-Дону, Россия
- ⁷ Липецкий областной наркологический диспансер
г. Липецк, Россия
- ⁸ Санкт-Петербургский государственный университет
г. Санкт-Петербург, Россия
- ⁹ Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук
г. Санкт-Петербург, Россия
- ¹⁰ Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
г. Санкт-Петербург Россия

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.

Чупрова Наталья Александровна

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

Соловьева Мария Геннадьевна

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

1 Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №18-29-22079.

¹¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова г. Санкт-Петербург, Россия

Статья поступила 28.03.2021

Поиск генетических маркеров риска развития интернет-зависимости (ИЗ) предполагает два методологических подхода: 1) сравнение групп с наличием или отсутствием ИЗ для выявления «категориальных» маркеров риска ИЗ на основе качественной психометрической характеристики участников исследования; 2) исследование когорты участников достаточно большого объема для анализа связи генетических маркеров с выраженностью симптомов и признаков интернет-зависимого поведения как количественных переменных, что дает возможность выявить дименсиональные маркеры ИЗ для оценки возможных доклинических форм заболевания, не достигающих уровня ИЗ для категориальной психометрической оценки. При этом уровень и разнообразие проявлений интернет-зависимого поведения может быть значителен. Для оценки выраженности интернет-зависимости (ИЗ) была использована Шкала интернет-зависимости CIAS (Chinese Internet Addiction Scale).

Цель исследования: анализ связи количественных показателей подшкал и надшкальных критериев шкалы CIAS с генетическими вариантами панели исследования для выявления возможных дименсиональных генетических маркеров риска интернет-зависимого поведения у молодых взрослых вне зависимости от диагноза и с учетом эффектов пола. В исследование включено 433 человека (женщины – 30,9%), ср. возраст – 24,63 (4,75) года. В составе когорты: 215 человек – здоровые участники, 127 человек с диагнозом алкогольная зависимость (АЗ) и 91 человек с ИЗ. Исследование проведено с использованием генетической панели (31 полиморфный локус в 22 генах), сформированной на основе патогенетического подхода.

У женщин как общий балл CIAS ($p = 0,004$), так и баллы по всем подшкалам и надшкальным критериям CIAS оказались выше, чем у мужчин, за исключением CIAS_IH (межличностные проблемы и проблемы со здоровьем). Диагноз АЗ не вносит существенных различий в распределение показателей шкалы CIAS в изучаемой выборке. Выявлен ряд генетических предикторов величины показателей по подшкалам и надшкальным критериям шкалы CIAS, которые можно

Меркулова Тамара Викторовна – лаборант-исследователь лаборатории молекулярной генетики ННЦ наркологии, филиала «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ, студент Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Гречаный Северин Вячеславович – д-р мед. наук, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ.

Баранок Наталья Валерьевна – канд. мед. наук, заведующая Наркологическим реабилитационным центром ГОБУЗ «Мурманский областной наркологический диспансер».

Рыбакова Ксения Валерьевна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр., руководитель отделения терапии стационарных больных с аддитивными расстройствами Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева.

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

рассматривать как *дименсиональные маркеры риска доменов интернет-зависимого поведения у молодых взрослых. Показана специфичность генетических маркеров для интернет-зависимого поведения и отсутствие значимых ассоциаций с АЗ. Наибольший вклад вносят маркеры, связанные с дофаминовой нейромедиаторной системой – важнейшим элементом системы награды мозга. Значимый эффект, но ограниченный женским полом, имеют маркеры, связанные с системой «ГАМК-глутамат». Минимальное количество генетических маркеров выявлено для композитных оценок – надшкального критерия «Ключевые симптомы ИЗ» и общего балла CIAS, а максимальное количество генетических маркеров – для подшкалы «Компульсивные симптомы ИЗ», что может отражать важный вклад генетических (биологических) факторов именно в уровень выраженности аддиктивного влечения. Выявленные генетические дименсиональные маркеры риска различных доменов интернет-зависимого поведения могут быть полезны для оценки риска развития доклинических форм интернет-зависимости.*

Ключевые слова: *интернет, интернет-зависимость, аддиктивное поведение, наркология, психиатрия, нехимические зависимости, генетика, шкала CIAS, генетические маркеры, дименсиональные маркеры, генетический риск.*

ВВЕДЕНИЕ

Интернет-зависимость (ИЗ) – один из распространенных (3–18% популяции) вариантов нехимических зависимостей со значительным ростом выявляемости в последние годы [13; 21; 30]. Отмечается значительное ухудшение социального функционирования, психического и соматического здоровья человека [1; 17], имеется потребность в квалифицированной медицинской помощи лицам с ИЗ с максимальным уровнем персонализации [5].

Отсутствие возможностей клинической диагностики ИЗ в рамках современной Международной классификации болезней

Понизовский Павел Александрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения терапии психических расстройств, осложненных болезнями зависимости, Московского НИИ психиатрии, филиала «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ.

Солдаткин Виктор Александрович – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Яковлев Алексей Николаевич – канд. мед. наук, заместитель главного врача ГУЗ «Липецкий областной наркологический диспансер».

Егоров Алексей Юрьевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией нейрофизиологии и патологии поведения Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук; профессор кафедры психиатрии и наркологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; профессор кафедры психиатрии и наркологии Северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.

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

10-го пересмотра (МКБ-10) создает значительные проблемы при проведении исследований популяционного уровня, в том числе и генетических. В настоящее время изучение феномена ИЗ проводится с использованием психометрических шкал, которые позволяют оценить наличие или высокий риск наличия ИЗ без постановки клинического диагноза. Наиболее адекватной и широко применяемой в нашей стране считается Шкала интернет-зависимости CIAS (Chinese Internet Addiction Scale) [10].

Принято считать, что факторами риска развития ИЗ являются специфические особенности функционирования центральной нервной системы, имеющие высокий уровень генетического контроля и проявляющиеся как своеобразный психологический паттерн [5]. При наличии валидных комплексных генетических и психологических маркеров ИЗ появляется возможность активной и личностно-ориентированной медицинской профилактики на индивидуальной основе. Очевидно, что наиболее значимые результаты в этом направлении могут быть получены в междисциплинарных исследованиях для поиска, выявления и валидации системы комплексных молекулярно-генетических и психологических маркеров высокого риска развития ИЗ [5].

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.

Генетический риск – вероятность развития заболевания, обусловленная только генетическими причинами, является следствием совместного, дополняющего (аддитивного) влияния значительного числа генов с небольшим эффектом. Предполагается «спектральный» характер распределения уровней генетического риска в популяции – от минимального до максимального с наибольшей долей индивидуумов между крайними значениями [2]. 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 и аддикций в целом [2]. Недавно получено подтверждение справедливости такого подхода [27], а также представлены прямые доказатель-

Крупницкий Евгений Михайлович – д-р мед. наук, профессор, 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.

Шмуkler Александр Борисович – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе Московского НИИ психиатрии, филиала «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ.

ства влияния социальных факторов на реализацию генетического риска в широкомасштабном популяционном исследовании [11].

Концепция «спектрального» характера генетического риска логично соотносится с дименсиональной и континуальной парадигмами диагностики психических заболеваний и позволяет выявить критическую роль генетического влияния в формировании психической и аддиктивной патологии с возможностью его количественной оценки. Важным аспектом является поиск комплексных маркеров, позволяющих выявить высокий риск не только сформированного заболевания, но и его доклинических форм. В рамках современной концепции Research Domain Criteria (RDoC), предполагающей переход от нозологического подхода к поиску фундаментальных нейробиологических, когнитивных, поведенческих систем, специфичных для психических заболеваний и их биомаркеров, активно используется концепция нарушений в системе «награды» мозга как важнейших из механизмов формирования аддикций вне конкретных диагнозов [25].

В нашем исследовании в рамках поиска системы комплексных молекулярно-генетических и психологических маркеров высокого риска развития ИЗ [3] применяется принцип одновременного использования двух методологических подходов: 1) исследование типа «случай-контроль» для сравнения групп лиц с ИЗ и здоровых лиц, дающее возможность получить категориальные маркеры ИЗ на основе качественной характеристики участников исследования, 2) исследование всей когорты участников достаточно большого объема для анализа связи генетических маркеров (генотипов по полиморфизмам генов в составе генетической панели) с выраженностью симптомов и признаков интернет-зависимого поведения как количественных переменных, что дает возможность выявить дименсиональные маркеры ИЗ для оценки возможных доклинических форм заболевания, проявления которых не достигают уровня категории ИЗ по психометрическим оценкам. Выявление дименсиональных генетических маркеров может быть важным в условиях отсутствия возможностей клинической диагностики для выявления лиц, у которых по данным психометрической оценки нет интернет-зависимости, однако уровень и разнообразие проявлений интернет-зависимого поведения значителен. Кроме того, выявление генетических маркеров уровня выраженности различных симптомов ИЗ может дать возможности для поиска биологических механизмов и систем, ассоциированных с этими симптомами.

Выбор генетической панели нашего исследования для выявления потенциальных генетических маркеров риска ИЗ основывается на патогенетическом подходе. В результате интенсивного изучения биологических механизмов формирования болезней зависимости от ПАВ установлено, что важнейшим звеном их патогенеза являются нарушения обмена нейромедиатора дофамина (ДА) в мезокортиколимбической системе головного мозга. Мезокортиколимбическая ДА-система является нейрохимической основой системы «подкрепления» или «награды» (reward system) – патофизиологического субстрата всех болезней за-

висимости (аддикций). Предполагается, что механизмы формирования всех болезней зависимости близки, с существенным уровнем генетического влияния [2]. Дополнительную роль в функционировании системы «подкрепления» играют также нейромедиаторы серотонин и норадреналин, важную модулирующую роль в тесной связи с ДА-системой играют эндогенные опиоидная и каннабиноидная системы, системы гамма-аминомасляной кислоты ГАМК и глутамата, а также ряд нейротрофических факторов, прежде всего мозговой нейротрофический фактор (BDNF) [2].

В нашем пилотном исследовании [4] были выявлены предварительные категориальные генетические маркеры ИЗ и потенциальные генетические маркеры риска симптомов ИЗ по подшкалам и надшкальным оценкам шкалы CIAS [6]. Эти данные нуждаются в проверке на выборке большего размера с применением более чувствительных статистических инструментов и с оценкой важного эффекта пола. Кроме того, представляется важным включение в выборку также и пациентов с алкогольной зависимостью (АЗ) для оценки специфичности генетических маркеров в отношении ИЗ и АЗ.

Целью настоящего исследования был анализ связи количественных показателей шкалы CIAS, ее подшкал и надшкальных критериев как условных измерений интернет-зависимого поведения с генетическими вариантами панели исследования для выявления возможных размерных генетических маркеров интернет-зависимого поведения в общей когорте участников исследования вне зависимости от диагноза и с учетом эффектов пола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Участники исследования

Исследование является частью мультицентрового национального проекта по изучению генетических и психологических маркеров интернет-зависимости, детальное описание методологии и дизайна исследования было опубликовано ранее [3]. Для оценки выраженности ИЗ была использована Шкала интернет-зависимости CIAS (Chinese Internet Addiction Scale) [10] в адаптации В.Л. Малыгина с соавт. [7]. Суммарный балл по шкале CIAS, равный 27–42, соответствует минимальному риску развития ИЗ поведения, 43–64 балла оценивается как склонность к ИЗ, суммарный балл 65 и более характеризует наличие интернет-зависимости.

Шкала CIAS включает пять оценочных шкал: 1) шкала компульсивных симптомов (Com), 2) шкала симптомов отмены (Wit), 3) шкала толерантности (Tol), 4) шкала межличностных проблем и проблем, связанных со здоровьем (IH), 5) шкала управления временем (TM). Общий балл CIAS оценивается как сумма баллов по всем шкалам. Дополнительно имеются 2 типа надшкальных критериев: 1) критерий ключевых симптомов ИЗ, включающий в себя первые 3 шкалы; 2) критерий негативных последствий использования интернета (последние 2 шкалы).

Рекрутмент

Набор участников в рамках национального мультицентрового исследования [3] проводили в шести центрах исследования: ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского (Москва); ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (Санкт-Петербург); ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» (Санкт-Петербург); ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» (Ростов-на-Дону); ГОБУЗ «Липецкий областной наркологический диспансер» (Липецк); Мурманский областной наркологический диспансер (Мурманск).

Согласно протоколу исследования, набор участников проводился в три группы: здоровые участники (балл CIAS не более 64), участники с ИЗ (балл CIAS 65 и более), участники с алкогольной зависимостью (АЗ). Для целей данного этапа исследования все участники были объединены в общую группу вне зависимости от диагноза, наличия или отсутствия ИЗ.

Набор здоровых участников проводили среди добровольцев (студенты вузов, ординаторы, медицинские работники) в ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» (Москва), ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» (Санкт-Петербург), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» (Ростов-на-Дону); ГОБУЗ «Липецкий областной наркологический диспансер» (Липецк).

Набор группы с ИЗ проводили во всех центрах исследования. Основная часть участников с ИЗ набиралась с использованием различных вариантов консультативной и профилактической работы. Процедуры и мероприятия исследования для всех участников исследования были идентичны.

Набор группы с АЗ проводили в ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (Санкт-Петербург), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» (Ростов-на-Дону); ГОБУЗ «Липецкий областной наркологический диспансер» (Липецк); Мурманский областной наркологический диспансер (Мурманск).

Критерии включения (кратко): участники мужского и женского пола европейского происхождения в возрасте от 16 до 30 лет включительно; отсутствие диагнозов психического заболевания и химической зависимости, кроме табакокурения на основании полуструктурированного интервью MINI. Для группы АЗ: соответствие диагностическим критериям МКБ-10 «Синдром зависимости от алкоголя» (F10.2x); 2) документированный манифест заболевания в возрасте не старше 25 лет; 3) купированный синдром отмены алкоголя (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 в исследование пациентов с АЗ проводилось на этапе формирования ремиссии или при достижении ремиссии.

Критерии невключения: сопутствующий психиатрический диагноз, соответствующий критериям МКБ-10 в рубриках F00-09 и F20-29; эпизоды судорог в анамнезе; анамнез участника содержит информацию об органическом заболевании головного мозга; участник с положительным установленным ВИЧ-статусом.

Критерии исключения из исследования: участник исследования делает запрос об исключении из исследования; участники исследования, которые в любой момент исследования продемонстрировали, что они не способны принимать участие в исследовании или не нацелены на конструктивное участие.

Процедуры и мероприятия исследования выполняли: врач-психиатр, врач психиатр-нарколог, медицинский психолог. В ходе исследования однократно был проведен забор образцов биоматериала (образец слюны) для проведения генетических исследований.

Этические принципы

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на включение в исследование. Персональные данные участников исследования были полностью скрыты, участники идентифицированы по кодам исследования. Национальное мультицентровое исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева(Санкт-Петербург).

Генетические исследования

Образцы биоматериала участника исследования, полученные на добровольной основе с соблюдением правил медицинской этики при самостоятельном выполнении участником стандартизированной инструкции по забору биоматериала, собирались в каждом центре исследования в специальные пробирки с реагентом-стабилизатором, позволяющим сохранить слюну для выделения ДНК (ООО «Генотек», Россия). После завершения набора образцы отсылались в лабораторию молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского (Москва) для проведения генетического исследования.

Генетическое исследование выполнялось путем генотипирования ДНК участников исследования, выделенной фенол-хлороформным методом из биоматериала (слюны, 3 мл), по полиморфным локусам генов в составе генетической панели. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени по технологии TaqMan с использованием амплификатора для ПЦР в реальном времени (CFX96, Bio-Rad Laboratories, Inc, США), ПЦР с электрофоретической детекцией, анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (PDRF) с использованием эндонуклеаз рестрикции (Сибэнзим, Россия). Дизайн олигонуклеотидных праймеров был разработан нами самостоятельно, синтез праймеров и поставка наборов для определения однонуклеотидных полиморфизмов методом ПЦР в реальном времени – ООО «ДНК- синтез» (Россия).

Исследование проведено с использованием генетической панели (31 полиморфный локус в 22-х генах), сформированной на основе патогенетического подхода: полиморфные варианты в генах, контролирующих нейромедиаторные системы (дофаминовую (ДА), серотониновую, «ГАМК-глутамат»), эндогенную опиоидную систему и систему нейротрофинов. Состав генетической панели исследования приведен в табл. 1.

Таблица 1. Генетическая панель исследования

Продукт гена (ген)	Полиморфизм
Опиоидный рецептор типа мю (<i>OPRM1</i>)	rs1799971 (A118G, AsnAsp)
Опиоидный рецептор типа каппа (<i>OPRK1</i>)	rs6473797 (C>T)
Фермент катехол-орто-метил-трансфераза (<i>COMT</i>)	rs4680 (Val158Met в экзоне II)
Дофаминовый рецептор 4 подтипа (<i>DRD4</i>)	экзон III 48 bp VNTR (<i>DRD4</i> VNTR)
	rs1800955 (5' промотер -521C/T, <i>DRD4_521</i>)
	rs4646984 (5' UTR 120 bp дупликация, <i>DRD4_120</i>)
Дофаминовый рецептор 2 подтипа (<i>DRD2</i>)	rs6275 (NcO, экзон VII (C/T His313His, <i>DRD2_NcO</i>)
	rs1799732 (5' промотер -141C Ins\Del, <i>DRD2_141C</i>)
	rs6277 (C957T, <i>DRD2_957</i>)
Ankyrin repeat and kinase domain containing 1 (<i>ANKK1</i>)	rs1800497 (экзон VIII Lys713Glu, C/T (бывший Taq IA <i>DRD2</i> , <i>DRD2_Taq I</i>)
Фермент дофамин-бета-гидроксилаза (<i>DBH</i>)	rs1611115 (-1021 C/T) , Fau
	rs1108580 (444 G\A), Bst I
Белок-переносчик (трансмембранный транспортер) дофамина (<i>SLC6A3</i> , <i>DAT1</i>)	экзон III 40 bp VNTR (<i>DAT_40</i>)
	rs2702 (C/T 3'UTR экзон XV, <i>DAT_Msp</i>)
Фермент тирозингидроксилаза (<i>TH</i>)	интрон 1 VNTR (TCAT/AATG (от 3 до 14) или HUMTH01
	rs6356, <i>TH_V81M</i> (Val81Met) экзон 2
Альфа-6 субъединица (<i>GABRA6</i>) ГАМК-альфа рецептора	rs3219151
Гамма 2-субъединицы (<i>GABRG2</i>) ГАМК-альфа рецептора	rs211014
Альфа-2 субъединица (<i>GABRA2</i>) ГАМК-альфа рецептора	rs567926
	rs279858
Эпсилон-1 (2A) субъединица NMDA подтипа глутаматных рецепторов (<i>GRIN2A</i> (<i>NR2A</i>))	rs2072450

Продукт гена (ген)	Полиморфизм
Субъединица GluR5 каинатного подтипа глутаматных рецепторов (<i>GRIK1 (GluR5)</i>)	rs2832407
Фермент тирозинкиназа <i>Fyn (FYN)</i>	rs706895
Фермент глутаматдекарбоксилаза 2, <i>GAD65 (GAD2)</i>	rs2236418
Фермент глутаматдекарбоксилаза 1, <i>GAD67 (GAD1)</i>	rs1978340
Нейротрофический фактор мозга <i>BDNF (BDNF)</i>	rs6265 (Val66Met)
Белок-переносчик (трансмембранный транспортер) серотонина (<i>SLC6A4</i>)	Полиморфизм типа вставка/замена в промотерной области 5-HTTLPR
	rs25531
Рецептор кортикотропин-релизинг-гормона типа 1 (<i>CRHR1</i>)	rs110402
Нейротрофический рецептор тирозинкиназа типа 3 (<i>NTRK3</i>)	rs2229910
Альфа-4 субъединица никотинового ацетилхолинового рецептора (<i>CHRNA4</i>)	rs1044396

Дизайн исследования: по результатам генотипирования формировали генетические группы (геногруппы) в рамках доминантной модели для выявления возможных эффектов минорных аллелей: группа гомозигот по мажорному аллелю и группа всех остальных генотипов (гетерозиготы и гомозиготы по минорному аллелю). Далее сравнивали геногруппы по всем параметрам шкалы CIAS для выявления возможных различий.

Статистический анализ данных

Статистический анализ результатов проведен с использованием SPSS 20.0. Количественные переменные исследования (баллы по шкале CIAS) не имели нормального распределения (критерий Колмогорова-Смирнова), в связи с этим для их сравнения использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Для оценки различий между генетическими группами по шкалам и надшкальным критериям CIAS с учетом эффектов пола и диагноза АЗ использовали общую линейную модель (ОЛМ): в качестве зависимых переменных использовали баллы по шкалам и надшкальным критериям CIAS, в качестве факторов – генетические группы, пол и наличие/отсутствие диагноза АЗ, в качестве ковариаты – возраст участников.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Участники исследования. В исследование включено 433 человека, из них женщины - 30,9% (134). Средний возраст участников составил 24,63 (4,754) года. Женщины оказались достоверно моложе, чем мужчины (22,87 (SD 3,981), *Me* (Q1;

Q3): 22 (20; 25) vs. (25,42 (SD 4,865), Me (Q1; Q3): 25 (22; 30); $p = 0,0001$). В составе группы: здоровые в отношении ИЗ участники – 215 человек, с диагнозом алкогольная зависимость (АЗ) – 127 человек и с ИЗ – 91 человек.

Шкала CIAS

Общий балл по шкале CIAS (CIAS_total_score) в выборке составил в среднем 49,67 (SD 18,138), Me (Q1; Q3) 44,00 (35; 64), Min 26, Max 98. Распределение показателей шкалы CIAS и ее подшкал в выборке приведено в *табл. 2*.

Таблица 2. Распределение значений подшкал и надшкальных критериев шкалы CIAS в общей выборке (N = 433)

Подшкалы шкалы CIAS	Среднее	SD	Минимум	Максимум	Процентили		
					25%	50% (медиана)	75%
CIAS_Com (компульсивные симптомы)	9,38	3,803	0	20	6,00	9,00	12,00
CIAS_Wit (симптомы отмены)	10,43	3,975	5	20	7,00	10,00	13,00
CIAS_Tol (симптомы толерантности)	8,00	3,161	4	16	5,00	7,00	10,00
CIAS_IH (межличностные проблемы и проблемы со здоровьем)	11,85	4,941	7	27	8,00	10,00	15,00
CIAS_TM (проблемы с управлением временем)	9,98	4,421	5	20	6,00	9,00	13,00
CIAS_IA-Sym (ключевые симптомы ИЗ)	27,84	9,944	14	53	20,00	25,00	35,00
CIAS_IA-RP (проблемы, связанные с ИЗ)	21,84	8,826	12	46	15,00	19,00	28,50
CIAS_total_score	49,67	18,138	26	98	35,00	44,00	64,00

Эффекты пола

Далее проведено сравнение показателей шкалы CIAS у участников разных полов (*табл. 3*). Выявлено, что у женщин как общий балл CIAS ($p = 0,004$), так и баллы по всем подшкалам CIAS выше, чем у мужчин: достоверные различия по подшкалам CIAS_Com (компульсивные симптомы) ($p = 0,003$), CIAS_Wit (симптомы отмены) ($p = 0,004$), CIAS_Tol (симптомы толерантности) ($p = 0,0001$), и на уровне тенденций для подшкал CIAS_IH (межличностные проблемы и проблемы со здоровьем) ($p = 0,092$ (слабый тренд), CIAS_TM (проблемы с управлением временем) ($p = 0,063$). Также у женщин в большей степени выражены ключевые

симптомы ИЗ (CIAS_IA-Sym) ($p = 0,0001$) и негативные последствия ИЗ (CIAS_IA-RP) ($p = 0,076$, тренд).

Таблица 3. Сравнение значений подшкал и надшкальных критериев шкалы CIAS в группах мужчин и женщин (N = 433)

Подшкалы шкалы CIAS	M	SD	Me (Q1; Q3)	M	SD	Me (Q1; Q3)	U	p
	Женщины (N = 134)			Мужчины (N = 299)				
CIAS_Com (компульсивные симптомы)	10,21	3,962	10 (6; 13)	9,01	3,676	8 (6; 11)	16522,000	0,003
CIAS_Wit (симптомы отмены)	11,24	3,914	11 (8; 14)	10,07	3,942	10 (7; 13)	16588,500	0,004
CIAS_Tol (симптомы толерантности)	9,1	3,375	8,5 (6; 12)	7,51	2,934	7 (5; 9)	14579,500	0,000
CIAS_IH (межличностные проблемы и проблемы со здоровьем)	12,25	4,802	11 (8; 15)	11,68	5,00	10 (8; 14)	18015,500	0,092
CIAS_TM (проблемы с управлением временем)	10,67	4,809	9 (6,75; 15)	9,67	4,208	8 (6; 12)	17803,000	0,063
CIAS_IA-Sym (ключевые симптомы ИЗ)	30,55	10,3	29 (22; 39)	26,62	9,55	24 (19; 33)	15487,000	0,000
CIAS_IA-RP (проблемы, связанные с ИЗ)	22,92	8,948	20 (15; 30)	21,35	8,743	19 (15; 26)	17902,500	0,076
CIAS_total_score	53,47	18,7	49 (37,75; 69,25)	47,97	17,65	43 (35; 58)	16593,000	0,004

Примечание: здесь и далее – M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, Me (Q1; Q3) – медиана (1 квартиль; 3 квартиль), U – статистика Манн-Уитни.

Эффекты АЗ

В нашей выборке имеются пациенты с алкогольной зависимостью (АЗ), в связи с чем было проведено сравнение показателей шкалы CIAS между пациентами с АЗ и здоровыми лицами (табл. 4). Единственное различие состояло в более низком среднем значении подшкалы CIAS_Tol (симптомы толерантности) у паци-

ентов с АЗ ($p = 0,01$). Таким образом, диагноз АЗ не вносит существенных различий в распределение показателей шкалы CIAS в изучаемой выборке.

Таблица 4. Сравнение значений подшкал и надшкальных критериев шкалы CIAS в группах пациентов с АЗ и здоровых лиц

Подшкалы шкалы CIAS	M	SD	Me (Q1; Q3)	M	SD	Me (Q1; Q3)	U	p
	АЗ (N = 127)			Контроль (N = 215)				
CIAS_Com (компульсивные симптомы)	8,06	3,191	7 (5; 10)	7,97	2,54	8 (6; 10)	12981,000	0,442
CIAS_Wit (симптомы отмены)	9,65	4,042	9 (6; 12)	8,87	2,652	9 (7; 11)	12946,500	0,421
CIAS_Tol (симптомы толерантности)	6,57	2,553	6 (4; 8)	7,01	2,098	7 (5; 8)	11396,000	0,010
CIAS_IH (межличностные проблемы и проблемы со здоровьем)	10,51	4,318	9 (7; 12)	9,86	2,673	9 (8; 12)	13507,500	0,868
CIAS_TM (проблемы с управлением временем)	8,83	3,904	8 (6; 11)	8,01	2,587	8 (6; 9)	13034,500	0,480
CIAS_IA-Sym (ключевые симптомы ИЗ)	24,27	8,761	22 (17; 31)	23,9	5,836	23 (20; 28)	12861,500	0,370
CIAS_IA-RP (проблемы, связанные с ИЗ)	19,34	7,877	16 (13; 22)	17,87	4,48	17 (14; 21)	13592,500	0,946
CIAS_total_score	43,61	15,998	39 (31; 54)	41,77	9,11	41 (35; 48)	12998,000	0,459

Генетические маркеры

Генетические маркеры риска и протективные генетические маркеры для высоких баллов по подшкалам и надшкальным критериям CIAS приведены в табл. 5. Для всех подшкал имеются значимые эффекты возраста, и для всех подшкал, кроме CIAS_IH (межличностные проблемы и проблемы со здоровьем), имеются значимые эффекты пола.

Таблица 5. Ассоциации генетических маркеров с баллами по подшкалам и надшкальным критериям шкалы CIAS

Генетический маркер / вид эффекта для минорного аллеля	Генетические группы	Баллы	Эффект генетической группы		Эффект пола		Эффект возраста	
			M (SD)	F	p	F	p	F
CIAS_Som (компульсивные симптомы)								
DRD4 48 bp Протективный маркер	SS	9,59 (3,901)	100,765	0,062	22,876	0,001	41,012	0,0001
	(SL+LL)	8,99 (3,598)						
OPRM1 rs1799971 Маркер риска	AA	9,22 (3,684)	25,698	0,039	21,893	0,0001	40,771	0,0001
	(AG+GG)	9,96 (4,162)						
GAD65 rs2236418 Маркер риска	AA	9,36 (3,827)	28,303	0,011	23,057	0,0001	57,412	0,0001
	(AG+GG)	9,43 (3,762)						
CHRNA4 rs1044396 Маркер риска	AA	8,82 (3,753)	97,356	0,08	23,856	0,0001	40,231	0,003
	(GA+AA)	9,61 (3,806)						
CIAS_Wit (симптомы отмены)								
OPRM1 rs1799971 Протективный маркер	AA	10,48 (3,939)	23,460	0,055	11,150	0,001	47,97	0,001
	(AG+GG)	10,26 (4,115)						
CHRNA4 rs1044396 Маркер риска	AA	9,64 (3,868)	100,508	0,073	11,095	0,001	37,231	0,012
	(GA+AA)	10,75 (3,979)						
CIAS_Tol (симптомы толерантности)								
ANKK1 rs1800497 (DRD2 Tag I) Протективный маркер	GG	8,17 (3,095)	85,200	0,037	35,871	0,000	134,63	0,000
	(AG+AA)	7,69 (3,263)						
GAD65 rs2236418 Протективный маркер	AA	8,03 (3,217)	305,364	0,001	35,026	0,000	210,642	0,001
	(AG+GG)	7,94 (3,041)						

Генетический маркер / вид эффекта для минорного аллеля	Генетические группы	Баллы M (SD)	Эффект генетической группы		Эффект пола		Эффект возраста	
			F	p	F	p	F	p
GABRG2 rs211014*пол Женщины Маркер риска Мужчины Протективный маркер	CC	8,8 (3,08)						
	(CA+AA)	9,4 (3,637)						
	CC	7,84 (3,02)	3,472	0,063			34,137	0,000
	(CA+AA)	7,15 (2,807)						
CIAS_IH (межличностные проблемы и проблемы со здоровьем)								
DBH(Fau) rs1611115 Маркер риска DRD2 (NcO) rs6275 Протективный маркер DRD4 521 rs1800955 Протективный маркер	CC	11,64 (4,89)	278,98	0,0001		NS	18,201	0,0001
	(CT+TT)	12,25 (5,026)						
	GG	12,3 (5,363)	743,243	0,002		NS	18,308	0,0001
	(AG+AA)	11,59 (4,658)						
	TT	11,97 (5,04)	28,803	0,046		NS	18,721	0,0001
	(CT+CC)	11,81 (4,908)						
CIAS_TM (проблемы с управлением временем)								
CHRNA4 rs1044396 Маркер риска GABRG2 rs211014*пол	AA	9,17 (4,347)	284,832	0,061	17,705	0,003	21,388	0,000
	(GA+AA)	10,31 (4,415)						
Женщины Маркер риска Мужчины Протективный маркер	CC	9,76 (4,29)						
	(CA+AA)	11,56 (5,141)	5,769	0,017			20,012	0,000
	CC	9,92 (4,498)						
	(CA+AA)	9,42 (3,879)						

ВОПРОСЫ НАРКОЛОГИИ • № 4 (199) • 2021

Генетический маркер / вид эффекта для минорного аллеля	Генетические группы	Баллы M (SD)	Эффект генетической группы		Эффект пола		Эффект возраста	
			F	p	F	p	F	p
NTRK3 rs2229910*пол Женщины Протективный маркер Мужчины Маркер риска	GG	11,09 (5,138)						
	(GC+CC)	10,46 (4,649)						
	GG	8,97 (3,895)	3,857	0,05			21,983	0,0001
	GC+CC)	10,1 (4,439)						
CIAS IA-Sum (ключевые симптомы ИЗ)								
CHRNA4 rs1044396 Маркер риска	AA	26,15 (9,73)						
	(GA+AA)	28,52 (9,964)	79,919	0,081	59,78	0,007	26,881	0,000
CIAS IA-RP (проблемы, связанные с ИЗ)								
DRD4 48 bp Протективный маркер CRHR1 rs110402 Маркер риска GABRG2 rs211014*пол Женщины Маркер риска Мужчины Протективный маркер	SS	22,51 (9,055)						
	(SL+LL)	20,62 (8,288)	15746,56	0,0001	3,299	0,07	21,85	0,000
	GG	49,11 (18,182)	24,944	0,049	35,825	0,000	25,218	0,000
	(AG+AA):	51,32 (17,99)						
Женщины Маркер риска Мужчины Протективный маркер	CC	21,68 (8,113)						
	(CA+AA)	24,12 (9,597)	3,709	0,055			21,46	0,0001
	CC	22,0 (9,329)						
	(CA+AA)	20,67 (8,06)						
CIAS_total_score								
DRD4 48 bp Протективный маркер	SS	22,51 (9,055)						
	(SL+LL)	20,62 (8,288)	128,298	0,055	25,531	0,001	27,528	0,001

CIAS_Com (компульсивные симптомы). Выявлены три маркера риска: *OPRM1* rs1799971, минорный аллель G (AG+GG) ($p = 0,039$), *GAD65* rs2236418 минорный аллель G (AG+GG) ($p = 0,011$) и *CHRNA4* rs1044396 минорный аллель G (AG+GG) ($p = 0,08$, слабый тренд) и один протективный маркер *DRD4* 48 bp минорный аллель L (SL+LL) ($p = 0,062$).

CIAS_Wit (симптомы отмены). Выявлен один маркер риска *CHRNA4* rs1044396 минорный аллель G (AG+GG) ($p = 0,073$, тренд) и один протективный маркер: *OPRM1* rs1799971 минорный аллель G (AG+GG) ($p = 0,055$).

CIAS_Tol (симптомы толерантности). Выявлен один маркер риска – взаимодействие *GABRG2* rs211014*пол: у женщин минорный аллель A (CA+AA) является маркером риска ($p = 0,063$) и два протективных маркера: *ANKK1* rs1800497 (*DRD2* Tag I) минорный аллель A (AG+AA) ($p = 0,037$), *GAD65* rs2236418 минорный аллель G (AG+GG) ($p = 0,001$).

CIAS_IH (межличностные проблемы и проблемы со здоровьем). Обнаружен один маркер риска *DBH* (Fau) rs1611115 минорный аллель T (CT+TT) ($p = 0,0001$) и два протективных маркера: *DRD2* NCO rs6275 минорный аллель A (AG+AA) ($p = 0,002$) и *DRD4* 521 rs1800955 минорный аллель C (CT+CC) ($p = 0,046$).

CIAS_TM (проблемы с управлением временем). Обнаружены три маркера риска: 1) *CHRNA4* rs1044396 минорный аллель G (GA+GG) ($p = 0,061$); 2) взаимодействие *GABRG2* rs211014*пол: у женщин минорный аллель A (CA+AA) является маркером риска ($p = 0,017$); 3) взаимодействие *NTRK3* rs2229910*пол: у мужчин минорный аллель C (GC+CC) является маркером риска ($p = 0,05$).

CIAS_IA-Sym (ключевые симптомы ИЗ). Имеется маркер риска *CHRNA4* rs1044396 минорный аллель G (GA+GG) ($p = 0,081$, слабый тренд).

CIAS_IA_RP (проблемы, связанные с ИЗ). Выявлены два маркера риска: *CRHR1* rs110402 минорный аллель A (AG+AA) ($p = 0,049$) и взаимодействие *GABRG2* rs211014*пол: у женщин минорный аллель A (CA+AA) является маркером риска ($p = 0,055$), и один протективный маркер: *DRD4* 48 bp минорный аллель L (SL+LL) ($p = 0,0001$).

Общий балл CIAS (CIAS_total_score). Выявлен протективный маркер: *DRD4* 48 bp аллель L (SL+LL) ($p = 0,055$).

Для исключения специфических эффектов АЗ был проведен дополнительный анализ в рамках ОЛМ с включением фактора группы (наличие/отсутствие АЗ). Выявлен слабый эффект взаимодействия геногруппы AA *GAD65* rs2236418 с наличием диагноза АЗ в отношении балла по подшкале *CIAS_Tol* (симптомы толерантности) ($F = 114,216$, $p = 0,084$), что подтверждает различия пациентов с АЗ (снижение балла) именно по этой переменной (табл. 4). Имеется эффект взаимодействия геногруппы TT *DRD4* 521 rs1800955, диагноза АЗ и пола в отношении *CIAS_IH* (межличностные проблемы и проблемы со здоровьем) ($F = 5,002$, $p = 0,026$), вероятно, это может быть результатом непосредственно эффекта АЗ на измеряемый показатель.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

DRD4 экон 3 VNTR. Ранее мы показали существенный протективный эффект полиморфизма в гене дофаминового рецептора типа 4 (*DRD4* 48 bp) – наличие минорного аллеля L (SL+LL) снижает риск ИЗ, оцененный по общему баллу шкалы CIAS [4]. В данном исследовании мы подтвердили этот результат – наличие минорного аллеля L (SL+LL) ассоциировано с более низкими значениями общего балла шкалы CIAS, причем этот маркер оказался единственным для суммарного балла, что говорит о его наиболее существенном эффекте.

Дофаминовый (ДА) рецептор типа 4 (*DRD4*) является основным акцептором нейронального импульса в дофаминовой нейротрансмиттерной системе, он расположен на терминали нейрона, принимающего нервный импульс, и опосредует эффекты ДА как нейромедиатора. *DRD4* экспрессирован на высоких уровнях в префронтальной коре и является доминирующим ДА-рецептором, локализованным в этой области мозга [2]. Ген *DRD4* является одним из наиболее важных генов в психиатрической генетике в связи с его вовлечением в физиологию поведения, психопатологию и реакцию на фармакотерапию.

Изученный нами полиморфизм в гене *DRD4* (*DRD4* экон 3 VNTR) – генетический вариант, где последовательность из 48 пар нуклеотидов повторяется от 2 до 11 раз, что отражается на структуре синтезируемого белка рецептора. Полиморфные варианты рецептора отличаются структурой третьей внутриклеточной петли, но не различаются по функциональной активности, не выявлено изменений аффинности и числа мест связывания рецептора, за исключением варианта 4.7, где отмечалось слабое снижение аффинности к ДА в функциональных исследованиях [15]. Имеются доказательства различного эффекта разных вариантов повтора на экспрессию гена, при этом наибольший эффект имеет вариант 4.7, вероятно, через механизмы, вовлекающие устойчивость РНК или эффективность трансляции [28]. В нашем исследовании аллель S представлен в основном 4-кратными повторами, а аллель L – 7-кратными (A7), что позволяет обсуждать эффект аллеля L как эффект варианта A7.

Имеется ряд сообщений, что этот полиморфизм ассоциирован с различными вариантами поиска новизны и аддиктивного поведения, синдромом гиперактивности с дефицитом внимания, обсессивно-компульсивным синдромом, биполярным аффективным расстройством, синдромом Туретта, патологическим гемблингом и наркотической зависимостью, специфическими вариантами черт личности, а также аффективными расстройствами [2]. Данные перекрестных исследований различных методологий позволяют предположить вероятность связи полиморфизма *DRD4* экон 3 VNTR с фенотипами, связанными с аддикциями [22; 31].

При анализе подшкал и надшкальных критериев шкалы CIAS мы обнаружили, что вероятный эффект этого полиморфизма в наибольшей степени связан с самооценкой уровня проблем, связанных с интернет-зависимым поведением (надшкальный критерий CIAS_IA_RP (проблемы, связанные с ИЗ)) ($p = 0,0001$),

и в меньшей степени ($p = 0,062$) с выраженностью симптомов компульсивного характера в отношении интернет-зависимого поведения (CIAS_Com (компульсивные симптомы)). Возможно, это связано с эффектом возраста, поскольку, как известно, для формирования последствий любой аддикции имеет значение длительность зависимого поведения.

OPRM1 rs1799971. Минорный аллель G (AG+GG) функционального полиморфизма в гене мю-опиоидного рецептора *OPRM1* rs1799971 (A118G, Asn40Asp) приводит к аминокислотной замене аспарагина на аспарат в структуре рецептора и 3-кратному повышению его аффинности в отношении бета-эндорфина (эндогенная опиоидная система) *in vitro* [9]. Этот полиморфизм интенсивно изучается в психиатрической генетике и имеются доказательства его эффектов в отношении болезней зависимости от ПАВ, черт личности и характера, а также вариантов ответа на стрессоры [19].

В нашем исследовании минорный аллель G (AG+GG) *OPRM1* rs1799971 оказался маркером риска большей выраженности компульсивных симптомов (более высокие баллы подшкалы CIAS_Com (компульсивные симптомы)) и одновременно протективным маркером в отношении самооценки выраженности симптомов отмены (более низкие баллы подшкалы CIAS_Wit (симптомы отмены)). Не исключено, что подобный эффект может отражать своеобразие функционирования системы «награды» (reward system) у носителей этого аллеля, когда уровень аддиктивной мотивации столь высок, что негативные последствия формирующейся зависимости отступают на второй план. Возможно, протективную роль минорного аллеля G (AG+GG) гена мю-опиоидного рецептора *OPRM1* rs1799971 в отношении выраженности симптомов отмены можно объяснить гипотетическим влиянием компонентов опиоидной системы мозга на переживание тягостности абстинентного состояния. Интересно отметить недавнее исследование, в котором была подтверждена связь минорного аллеля G *OPRM1* с более выраженным проявлением поведенческого эффекта аномального «переноса условия на операцию» (Pavlovian-to-instrumental transfer, PIT), который может повышать вероятность рецидива у лиц с алкогольной зависимостью [29]. Данный эффект предполагает стойкую тенденцию формировать инструментальный ответ на условный сигнал, даже если он не влияет на подкрепление. Именно PIT-эффект был предложен как новая парадигма патологических механизмов ИЗ. В другом исследовании было продемонстрировано влияние стимулов, обусловленных вознаграждением, связанным с онлайн-играми и приложениями для покупок в интернете, на инструментальную реакцию на получение таких вознаграждений [32]. Полученные нами данные о связи выраженности компульсивных симптомов по шкале CIAS и минорного аллеля G *OPRM1* расширяют и дополняют эту парадигму, а также наши результаты косвенно подтверждают многочисленные данные о важной роли минорного аллеля G *OPRM1* rs1799971 A118G в механизмах аддиктивного поведения [19].

GAD65 rs2236418. Полиморфизм в гене фермента глутаматдекарбоксилазы 2 (GAD2) или *GAD65*, катализирующего преобразование глутамата в гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) с важной ролью в функционировании системы «ГАМК-глутамат». В нашем исследовании минорный аллель G (AG+GG) *GAD65* rs2236418 оказался маркером риска большей выраженности компульсивных симптомов (более высокие баллы подшкалы *CIAS_Com* (компульсивные симптомы)) и одновременно протективным маркером в отношении самооценки выраженности симптомов толерантности (более низкие баллы подшкалы *CIAS_Tol* (симптомы толерантности)). Возможно, нарушение баланса ГАМК – глутамат во взаимодействии с системой «награды» мозга у таких индивидуумов замедляет формирование плато аддиктивной толерантности при высоких уровнях аддиктивной мотивации и может иметь непосредственное отношение к выраженности аддиктивной «тяги», определяя высокий уровень активации физиологических процессов, отвечающих за реализацию влечения.

CHRNA4 rs1044396. Полиморфизм в гене альфа-4 субъединицы никотинового ацетилхолинового рецептора (*CHRNA4*). В нашем исследовании минорный аллель G (AG+GG) этого полиморфизма обнаружил множественные, но слабые ассоциации с разными подшкалами шкалы *CIAS* как маркер риска большей выраженности: 1) компульсивных симптомов (*CIAS_Com* (компульсивные симптомы)); 2) симптомов отмены (*CIAS_Wit* (симптомы отмены)) – единственный маркер риска; 3) нарушений управления временем (*CIAS_TM* (проблемы с управлением временем)). Кроме того, этот аллель является единственным, хотя и тоже слабым маркером большего балла важнейшего надшкального критерия *CIAS_IA-Sym* (ключевые симптомы ИЗ), отражающим важнейшие симптомы заболевания. Можно предположить, что этот маркер имеет важнейшее модулирующее влияние в отношении риска развития ИЗ.

Наши результаты косвенно и частично подтверждают предыдущие данные, полученные с помощью других психометрических инструментов. Так, исследование типа «случай-контроль» (132 пациента с проблемным использованием интернета (problematic Internet use, PIU; Internet Addiction Test Questionnaire), 132 контрольных) обнаружило связь PIU с GG генотипом полиморфизма *CHRNA4* rs1044396, причем эффект был связан с женским полом [23]. В южнокорейском исследовании было проведено таргетное секвенирование экзома (72 гена: системы дофамина, серотонина, глутамата, ГАМК, норадреналина, ацетилхолина и опиоидной системы) на выборках мужчин: у пациентов с ИЗ (Internet gaming disorder) (n = 30) и в контрольной группе (n = 30), у пациентов с алкогольной зависимостью (n = 31) и в контрольной группе (n = 29). Единственная находка авторов была в том, что у пациентов с ИЗ была снижена частота аллеля A *CHRNA4* rs1044396 [14]. Возможно, эффекты этого маркера важны для риска развития ИЗ, однако по-разному раскрываются при использовании разных психометрических

инструментов и дальнейшие исследования будут более надежны при появлении клинического диагноза ИЗ.

ANKK1 rs1800497 (DRD2 Tag I). Полиморфизм rs1800497 в гене анкерина (*ANKK1*), ранее известный как *DRD2* Tag I – наиболее изученный полиморфизм в области генетики аддиктивного поведения, по данным масштабных современных мета-анализов, с определенным эффектом в отношении АЗ [16] и наркотической зависимости [12].

В нашем исследовании минорный аллель А (AG+AA) этого полиморфизма оказался протективным в отношении выраженности симптомов толерантности CIAS_Tol (симптомы толерантности). Возможно, самооценка изменений уровня толерантности связана с «настройками» функционирования дофаминергической системы «награды» мозга. Имеются данные об ассоциации этого полиморфизма с индивидуальными различиями в сфере когнитивно-мотивационного взаимодействия – усвоение операции действия или торможения в условиях мотивационной значимости стимула. Носители аллеля А демонстрировали худшее обучение торможению ответа по сравнению с гомозиготами GG [26], что может объяснять рост симптомов толерантности при развитии интернет-зависимости.

CRHR1 rs110402. Полиморфизм rs110402 в гене рецептора кортикотропин-релизинг-гормона типа 1 (*CRHR1*). В исследованиях по изучению взаимодействия генома и среды (Gene-environment, GxE) показан значительный эффект этого полиморфизма в формировании риска развития депрессии в условиях значительных стрессорных воздействий в детском возрасте [24]. В нашем исследовании минорный аллель этого полиморфизма ассоциирован с риском более выраженных проблем, связанных с ИЗ (надшкальный критерий CIAS_IA_RP (проблемы, связанные с ИЗ).

GABRG2 rs211014 и NTRK3 rs2229910. Два генетических маркера в нашем исследовании – *GABRG2* rs211014 и *NTRK3* rs2229910 обнаруживают взаимодействие с полом. Минорный аллель полиморфизма rs211014 в гене гамма 2-субъединицы ГАМК-альфа рецептора (*GABRG2*) является маркером риска большей выраженности: 1) симптомов толерантности (CIAS_Tol); 2) проблем с управлением временем (CIAS_TM); 3) общей выраженностью проблем, связанных с ИЗ (надшкальный критерий (IAS_IA_RP) только у женщин. Этот полиморфизм считается одним из важных маркеров риска развития АЗ [20].

Минорный аллель полиморфизма rs2229910 в гене нейротрофического рецептора тирозинкиназы типа 3 (*NTRK3*) ассоциирован с риском большей выраженности проблем с управлением временем (CIAS_TM), но только у мужчин. Наши данные частично подтверждают результаты исследования Kim J.Y. et al., где было обнаружено небольшое ($p = 0,019$) снижение частоты минорного аллеля *NTRK3* rs2229910 у пациентов с ИЗ, а также выявлена связь с меньшим временем,

проведенным в интернете и более низкими показателями Шкалы интернет-зависимости Янг [18].

Особый интерес представляет подшкала CIAS_IH (межличностные проблемы и проблемы со здоровьем). Мы выявили уникальные именно для этой шкалы маркеры риска и протективные маркеры, которые не имеют эффекта в отношении других доменов шкалы CIAS и, видимо, интернет-зависимого поведения в целом.

Важно, что все маркеры – как маркеры риска высоких уровней межличностных проблем и проблем со здоровьем, так и протективные маркеры, ассоциированные с более низким уровнем этих проблем, – находятся в генах, контролирующих дофаминовую нейромедиаторную систему мозга, важнейший нейрохимический субстрат системы награды мозга. Так, единственный маркер риска высоких баллов по CIAS_IH – функциональный полиморфизм rs1611115 в промотере гена фермента дофамин-бета-гидроксилазы (*DBH*), конвертирующий дофамин в норадреналин, влияющий на активность фермента в плазме крови [33]. Два протективных маркера – полиморфизмы rs6275 в гене дофаминового рецептора типа 2 (*DRD2*) и rs1800955 в промотере гена дофаминового рецептора типа 4 (*DRD4*), с определенным эффектом в отношении импульсивности и тревоги [8].

Важно, что, хотя все домены оценки интернет-зависимого поведения в виде подшкал и надшкальных критериев шкалы CIAS обнаружили ассоциацию с генетическими маркерами, разнообразие дименсиональных генетических эффектов существенно различается между доменами (табл. б). Минимальное количество маркеров (1 маркер) выявлено для композитных оценок – надшкального критерия (CIAS_IA-Sym (ключевые симптомы ИЗ)) и для общего балла CIAS (CIAS_total_score), а максимальное количество (4 маркера) для CIAS_Com (компульсивные симптомы). Возможно, этот факт отражает разнообразие оценочных доменов в структуре шкалы CIAS и максимальный вклад генетических (биологических) факторов именно в выраженность аддиктивного влечения, которое проявляется в его компульсивной компоненте.

Анализ распределения дименсиональных маркеров по нейромедиаторным системам и системам нейротрофинов выявил значительное преобладание маркеров в генах, контролирующих дофаминовую нейромедиаторную систему (7 маркеров), а также систему «ГАМК-глутамат» (5 маркеров), что может косвенно подтверждать ведущую роль генов, регулирующих систему «награды» в формировании интернет-зависимости.

Интересны эффекты специфичности некоторых дименсиональных маркеров для того или иного пола, обнаруженные для некоторых доменов CIAS: CIAS_ToI (симптомы толерантности), CIAS_TM (проблемы с управлением временем), CIAS_IA-RP (проблемы, связанные с ИЗ). Важно, что такие маркеры выявлены, прежде всего, для генов системы «ГАМК-глутамат» (женский пол), для мужского пола спец-

ифичен только один маркер – в гене BDNF, причем это единственный эффект этого маркера, связанный с доменом CIAS_TM (проблемы с управлением временем).

Таблица 6. Формальная оценка связи дименсиональных генетических маркеров с доменами интернет-зависимого поведения по шкале CIAS

Подшкалы шкалы CIAS	Нейромедиаторы и нейротрофины						Количество маркеров (CIAS)
	Дофамин	ГАМК-глутамат	Ацетилхолин (никотин)	Нейротрофические факторы	Эндогенная опиоидная система	Кортизол	
CIAS_Com (компульсивные симптомы)	▽	▲	▲	▲	▲		4
CIAS_Wit (симптомы отмены)			▲		▽		2
CIAS_Tol (симптомы толерантности)	▽	▽ ^F ▲					3
CIAS_IH (межличностные проблемы и проблемы со здоровьем)	▲ ▽ ▽						3
CIAS_TM (проблемы с управлением временем)		▲ ^F	▲	▲ ^M			3
CIAS_IA-Sym (ключевые симптомы ИЗ)			▲				1
CIAS_IA-RP (проблемы, связанные с ИЗ)	▽	▲ ^F				▲	3
CIAS_total_score	▽						1
Количество маркеров (нейромедиаторные системы)	7	5	4	1	2	1	

Примечание: ▲ – дименсиональный маркер риска более высокого балла (большей выраженности домена);
 ▽ – дименсиональный протективный маркер риска в отношении более высокого балла (большей выраженности домена);
 ▲^F – дименсиональный маркер, специфичный для определенного пола (F – женский, M – мужской пол).

Ограничения исследования

Результаты исследования нуждаются в подтверждении на расширенных выборках и верификации с использованием клинического диагноза ИЗ, когда он будет доступен для практического применения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у женщин как общий балл CIAS, так и баллы по всем подшкалам и надшкальным критериям CIAS выше, чем у мужчин, за исключением CIAS_IH (межличностные проблемы и проблемы со здоровьем) с наибольшей выраженностью для ключевых симптомов ИЗ. Диагноз АЗ не вносит существенных различий в распределение показателей шкалы CIAS в изучаемой выборке, единственное различие состояло в более низком среднем значении подшкалы CIAS_ToI (симптомы толерантности) у пациентов с АЗ ($p = 0,01$).

Выявлен ряд генетических предикторов величины показателей по подшкалам и надшкальным критериям шкалы CIAS, которые можно рассматривать как дименсиональные маркеры доменов интернет-зависимого поведения у молодых взрослых. Показана специфичность генетических маркеров для интернет-зависимого поведения и отсутствие значимых ассоциаций с АЗ. Наибольший вклад вносят маркеры, связанные с дофаминэргической нейромедиаторной системой – важнейшим элементом системы «награды» мозга. Значимый эффект, но ограниченный женским полом, имеют маркеры, связанные с системой «ГАМК-глутамат».

Минимальное количество маркеров выявлено для композитных оценок – надшкального критерия «Ключевые симптомы ИЗ» и для общего балла CIAS, а максимальное количество маркеров – для подшкалы «Компульсивные симптомы», что может отражать важный вклад генетических (биологических) факторов именно в уровень выраженности аддиктивного влечения.

Выявленные генетические предикторы величины показателей шкалы CIAS можно рассматривать как дименсиональные маркеры доменов интернет-зависимого поведения шкалы CIAS, которые могут быть полезны для оценки риска развития доклинических форм интернет-зависимости.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Егоров А.Ю.* Современные представления об интернет-аддикциях и подходах к их коррекции // *Медицинская психология в России.* – 2015. – №4. – С. 4.
2. *Кибитов А.О., Анохина И.П.* Генетические основы этиологии и патогенеза болезней зависимости от психоактивных веществ // *Наркология.* – 2016. – №6. – С. 84–104.
3. *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., Ханыхов 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.

4. Кибитов А.О., Соловьева М.Г., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Гречаный С.В., Солдаткин В.А., Яковлев А.Н., Илюк Р.Д., Николишин А.Е., Понизовский П.А., Вантей В.Б., Громько Д.И., Долгих Н.В., Ерофеева Н.А., Ильичев А.Б., Магомедова Е.А., Нечаева А.И., Пашкевич Н.В., Поздняк В.В., Семенова Ю.В., Сидоров А.А., Ханыков В.В., Хуторянская Ю.В., Крупицкий Е.М., Шмуклер А.Б., Егоров А.Ю. Пилотное исследование генетических маркеров риска интернет-зависимости: роль генов нейротрофического фактора мозга (BDNF) и дофаминового рецептора типа 4 (DRD4) // Вопросы наркологии. – 2019. – №6. – С. 27–72. – doi: 10.47877/0234-0623_2019_6_27.
5. Кибитов А.О., Трусова А.В., Егоров А.Ю. Интернет-зависимость: клинические, биологические, генетические и психологические аспекты // Вопросы наркологии. – 2019. – №3. – С. 22–47. – doi: 10.47877/0234-0623_2019_3_22.
6. Кибитов А.О., Чупрова Н.А., Гречаный С.В., Соловьева М.Г., Бродянский В.М., Меркулова Т.В., Николишин А.Е., Солдаткин В.А., Яковлев А.Н., Илюк Р.Д., Крупицкий Е.М., Шмуклер А.Б., Егоров А.Ю. Генетические маркеры риска выраженности симптомов и проявлений интернет-зависимости по шкале CIAS: предварительные результаты // Вопросы наркологии. – 2020. – №1. – С. 60–82. – doi: 10.47877/0234-0623_2020_1_60.
7. Малыгин В.Л., Феклисов К.А., Искандирова А.С., Антоненко А.А., Смирнова Е.А., Хомерику Н.С. Интернет-зависимое поведение. Критерии и методы диагностики : учебное пособие для студентов факультета клинической психологии по дисциплине специализации «Психологическая коррекция аддиктивного поведения». – М.: МГМСУ, 2011.
8. Balestri M., Calati R., Serretti A., De Ronchi 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.
9. Bond C., LaForge K.S., Tian M., Melia D., Zhang S., Borg L., Gong J., Schluger J., Strong J.A., Leal S.M., Tischfield J.A., Kreek M.J., Yu L. Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1998. – Vol. 95. – P. 9608–9613. – doi: 10.1073/pnas.95.16.9608.
10. Chen S.H., Weng L.C., Su Y.J., Wu H.M., Yang, P.F. Development of Chinese Internet Addiction Scale and its psychometric study // *Chin. J. Psychol.* – 2003. – Vol. 45. – N3. – P. 279–294. – doi: 10.1037/t44491-000.
11. 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.
12. Deng X.D., Jiang H., Ma Y., Gao Q., Zhang B., Mu B., Zhang L.X., Zhang W., Er Z.E., Xie Y., Liu Y. Association between DRD2/ANKK1 TaqIA polymorphism and common illicit drug dependence: evidence from a meta-analysis // *Hum. Immunol.* – 2015. – Vol. 76. – N1. – P. 42–51. – doi: 10.1016/j.humimm.2014.12.005.
13. Durkee T., Kaess M., Carli V., Parzer P., Wasserman C., Floderus B., Apter A., Balazs J., Barzilay S., Bobes J., Brunner R., Corcoran P., Cosman D., Cotter P., Despalins R., Graber N., Guillemin F., Haring C., Kahn J.P., Mandelli L., Marusic D., Mészáros G., Musa G.J., Postuvan V., Resch F., Saiz P.A., Sisask M., Varnik A., Sarchiapone M., Hoven C.W., Wasserman D. Prevalence of pathological internet use among adolescents in Europe: demographic and social factors // *Addiction.* – 2012. – Vol. 107. – N12. – P. 2210–2222. – doi: 10.1111/j.1360-0443.2012.03946.x.
14. Jeong J.E., Rhee J.K., Kim T.M., Kwak S.M., Bang S.H., Cho H., Cheon Y.H., Min J.A., Yoo G.S., Kim K., Choi J.S., Choi S.W., Kim D.J. The association between the nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 4$

- subunit gene (CHRNA4) rs1044396 and Internet gaming disorder in Korean male adults // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12. – N12. – doi: 10.1371/journal.pone.0188358.
15. Jovanovic V., Guan H.C., Van Tol H.H. Comparative pharmacological and functional analysis of the human dopamine D4.2 and D4.10 receptor variants // *Pharmacogenetics*. – 1999. – Vol. 9. – N5. – P. 561–568.
 16. Jung Y., Montel R.A., Shen P.H., Mash D.C., Goldman D. Assessment of the association of D2 dopamine receptor gene and reported allele frequencies with alcohol use disorders: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Netw. Open*. – 2019. – Vol. 2. – N11. – doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.14940.
 17. Kelley K.J., Gruber E.M. Problematic Internet use and physical health // *J. Behav. Addict.* – 2013. – Vol. 2. – N2. – P. 108–112. – doi: 10.1556/JBA.1.2012.016.
 18. Kim J.Y., Jeong J.E., Rhee J.K., Cho H., Chun J.W., Kim T.M., Choi S.W., Choi J.S., Kim D.J. Targeted exome sequencing for the identification of a protective variant against Internet gaming disorder at rs2229910 of neurotrophic tyrosine kinase receptor, type 3 (NTRK3): A pilot study // *J. Behav. Addict.* – 2016. – Vol. 5. – N4. – P. 631–638. – doi: 10.1556/2006.5.2016.077.
 19. Levran O., Kreek M.J. Population-specific genetic background for the OPRM1 variant rs1799971 (118A>G): implications for genomic medicine and functional analysis // *Mol. Psychiatry*. – 2020. – doi: 10.1038/s41380-020-00902-4.
 20. Li D., Sulovari A., Cheng C., Zhao H., Kranzler H.R., Gelernter J. Association of gamma-aminobutyric acid A receptor $\alpha 2$ gene (GABRA2) with alcohol use disorder // *Neuropsychopharmacology*. – 2014. – Vol. 39. – N4. – P. 907–918. – doi: 10.1038/npp.2013.291.
 21. Long J., Liu T.Q., Liao Y.H., Qi C., He H.Y., Chen S.B., Billieux J. Prevalence and correlates of problematic smartphone use in a large random sample of Chinese undergraduates // *BMC Psychiatry*. – 2016. – Vol. 16. – N1. – P. 408. – doi: 10.1186/s12888-016-1083-3.
 22. McGeary J. The DRD4 exon 3 VNTR polymorphism and addiction-related phenotypes: a review // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2009. – Vol. 93. – N3. – P. 222–229. – doi: 10.1016/j.pbb.2009.03.010.
 23. Montag C., Kirsch P., Sauer C., Markett S., Reuter M. The role of the CHRNA4 gene in Internet addiction: a case-control study // *J. Addict. Med.* – 2012. – Vol. 6. – N3. – P. 191–195. – doi: 10.1097/ADM.0b013e31825ba7e7.
 24. Normann C., Butterschön H.N. Gene-environment interactions between HPA-axis genes and childhood maltreatment in depression: a systematic review // *Acta Neuropsychiatr.* – 2020. – P. 1-11. – doi: 10.1017/neu.2020.1.
 25. Nusslock R., Alloy L.B. Reward processing and mood-related symptoms: An RDoC and translational neuroscience perspective // *J. Affect. Disord.* – 2017. – Vol. 216. – P. 3–16. – doi: 10.1016/j.jad.2017.02.001.
 26. Richter A., Guitart-Masip M., Barman A., Libeau C., Behnisch G., Czerney S., Schanze D., Assmann A., Klein M., Düzel E., Zenker M., Seidenbecher C. I., Schott B.H. Valenced action/inhibition learning in humans is modulated by a genetic variant linked to dopamine D2 receptor expression // *Front. Syst. Neurosci.* – 2014. – Vol. 6. – N8. – P. 140. – doi: 10.3389/fnsys.2014.00140.
 27. 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.
 28. Schoots O., Van Tol H.H. The human dopamine D4 receptor repeat sequences modulate expression // *Pharmacogenomics J.* – 2003. – Vol. 3. – N6. – P. 343–348.
 29. Sebold M., Garbusow M., Cerci D., Chen K., Sommer C., Huys Q.J., Nebe S., Rapp M., Veer I.M., Zimmermann U.S., Smolka M.N., Walter H., Heinz A., Friedel E. Association of the OPRM1

- A118G polymorphism and Pavlovian-to-instrumental transfer: Clinical relevance for alcohol dependence // *J. Psychopharmacol.* – 2021. – Vol. 35. – N5. – P. 566–578. – doi: 10.1177/0269881121991992.
30. *Shao Y.J., Zheng T., Wang Y.Q., Liu L., Chen Y., Yao Y.S.* Internet addiction detection rate among college students in the People's Republic of China: a meta-analysis // *Child. Adolesc. Psychiatry. Ment. Health.* – 2018. – Vol. 12. – P. 25. – doi: 10.1186/s13034-018-0231-6.
31. *Soyka M., Preuss U.W., Koller G., Zill P., Bondy B.* Dopamine D 4 receptor gene polymorphism and extraversion revisited: results from the Munich gene bank project for alcoholism // *J. Psychiatr. Res.* – 2002. – Vol. 36. – N6. – P. 429–435.
32. *Vogel V., Kollei I., Duka T., Snagowski J., Brand M., Müller A., Loeber S.* Pavlovian-to-instrumental transfer: A new paradigm to assess pathological mechanisms with regard to the use of Internet applications // *Behav. Brain. Res.* – 2018. – Vol. 347. – N16. – P. 8–16. – doi: 10.1016/j.bbr.2018.03.009.
33. *Zabetian C.P., Anderson G.M., Buxbaum S.G., Elston R.C., Ichinose H., Nagatsu T., Kim K.S., Kim C.H., Malison R.T., Gelernter J., Cubells J.F.* A quantitative-trait analysis of human plasma-dopamine beta-hydroxylase activity: evidence for a major functional polymorphism at the DBH locus // *Am. J. Hum. Genet.* – 2001. – Vol. 68. – P. 515–522.

DIMENSIONAL GENETIC RISK MARKERS OF INTERNET ADDICTION IN YOUNG ADULTS

Kibitov A.O.¹, Chuprova N.A.¹, Solovieva M.G.¹, Merkulova T.V.^{1,2}, GrechanyS.V.³,
Baranok N.V.⁴, Rybakova K.V.⁵, Nikolishin A.E.¹, Ponizovsky P.A.¹, Soldatkin V.A.⁶,
Yakovlev A.N.⁷, Egorov A.Yu.^{8,9,10}, Trusova A.V.^{5,8}, Krupitsky E.M.^{5,11}, Shmukler A.B.¹

¹ V. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology
Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Moscow, Russia

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University
St. Petersburg, Russia

⁴ Murmansk Regional Narcological Dispensary
Murmansk, Russia

⁵ V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology
St. Petersburg, Russia

⁶ Rostov State Medical University
Rostov-on-Don, Russia

⁷ Lipetsk Regional Narcological Dispensary
Lipetsk, Russia

⁸ St. Petersburg State University
St. Petersburg, Russia

⁹ Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the RAS
St. Petersburg, Russia

¹⁰ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University
St. Petersburg Russia

¹¹ I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University
St. Petersburg, Russia

The search for genetic risk markers of Internet addiction (IA) involves two methodological approaches: 1) comparison of the groups with or without IA to identify "categorical" risk markers of IA based on qualitative psychometric characteristics of the research participants; 2) studying a sufficiently large cohort of participants to analyze the association between genetic markers and severity of signs and symptoms of IA as quantitative variables, which makes it possible to identify "dimensional" IA markers for assessing possible preclinical forms of the disease that do not reach the IA level for categorical psychometric assessment, while the level and variety of behavioral symptoms of IA may be significant. To assess the severity of IA, Chinese Internet Addiction Scale (CIAS) was used.

Purpose of the study: to analyze the association between subscale scores and integral indicators of the CIAS and genetic variants of the testing panel to identify possible dimensional genetic markers of the risk of Internet dependency in young adults, regardless of the diagnosis and taking into account gender effects. The study included 433 individuals (30.9% females), mean [\pm SD] age, 24.63 \pm 4.75 years. The cohort consisted of 215 healthy participants, 127 people with alcohol dependence (AD) and 91 individuals with IA. The study was carried out using a genetic testing panel (31 polymorphic loci in 22 genes), formed on the basis of a pathogenetic approach.

In females, both the total CIAS scores ($p=0.004$) and the scores on all CIAS subscales and integral indicators of CIAS were higher than in males, except the CIAS_IH (Interpersonal and Health-related Problems). The diagnosis of AD did not make significant differences in the distribution of the CIAS scores in the studied sample. A number of genetic predictors of subscale scores and integral indicators of CIAS were identified, which can be considered as dimensional risk markers for Internet dependency domains in young adults. The specificity of genetic markers for IA and the absence of significant associations with AD were shown. The greatest contribution was made by markers associated with the dopamine neurotransmitter system as an essential element of the brain reward system. Markers associated with GABA/glutamate system had a significant, but limited to female sex effect. A minimum number of genetic markers was found for integral indicators such as "Key symptoms of IA" and total scores of CIAS, and a maximum number of genetic markers was identified for the subscale "Compulsive symptoms of IA", which may reflect an important contribution of genetic (biological) factors to the level of addiction severity. The identified genetic dimensional risk markers for various domains of Internet-dependent behavior can be useful for assessing the risk of developing preclinical forms of IA.

Keywords: internet, Internet addiction, addictive behavior, addiction medicine, psychiatry, non-chemical addictions, genetics, CIAS, genetic markers, dimensional markers, genetic risk.