

ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

doi: 10.47877/0234-0623_2021_06_6

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В НАРКОЛОГИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

Кибитов А.О., Шамакина И.Ю.

druggen@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского
г. Москва, Россия

Статья поступила 5.04.2021

Основной задачей биомедицинских исследований болезней зависимости от ПАВ и аддикций в целом представляется поиск базовых универсальных нейрохимических и генетических механизмов этиологии и патогенеза этих заболеваний с целью повышения эффективности профилактики, терапии и реабилитации пациентов.

Значительный прогресс в решении этой проблемы достигнут в экспериментальных исследованиях, выявивших у «зависимых» от ПАВ животных сложный комплекс нарушений функциональных связей между лимбическими и мезолимбическими структурами мозга и их областями-мишенями – фронтальной корой и стриатумом, играющими ключевую роль в регуляции аффективного статуса, процессов обучения и памяти, исполнительных функций. Роль таких исследований на животных трудно переоценить, так как они дают возможность анализа клеточных и молекулярных механизмов работы мозга на различных этапах формирования зависимости, что невозможно в клинической практике. Именно нейробиологический подход к изучению болезней зависимости может быть интегрирующим в анализе вклада всех факторов риска формирования аддиктивного поведения.

Актуальным и востребованным результатом биологических исследований является разработка новых лекарственных средств на основе анализа механизмов формирования и развития болезней зависимости. В рамках трансляционного подхода для потенциального внедрения в клиническую практику важнейшим направлением биологических исследований в наркологии является поиск и валидизация специфичных биомаркеров: 1) риска развития нарколологических заболеваний; 2) клинических вариантов течения и прогноза; 3) эффективности терапии нарколологических заболеваний. Биологические исследования в наркологии являются

Об авторах:

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

Шамакина Инна Юрьевна – канд. биол. наук, руководитель лаборатории психофармакологии ННЦ наркологии, филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ.

современной высокотехнологичной отрасли биомедицины с высоким потенциалом внедрения наиболее важных результатов в клиническую практику наркологии и психиатрии.

Ключевые слова: наркология, алкогольная зависимость, наркотическая зависимость, биологические исследования, биология, экспериментальные животные, нейробиология, генетика, поведение, фармакология, биомедицина.

ВВЕДЕНИЕ

Впервые представление об алкоголизме как о болезни было сформулировано шведским врачом и ученым Магнусом Гуссом (Magnus Huss) в середине XIX века. В своей работе «Alcoholismus Chronicus» (1852) он определил алкоголизм как «совокупность патологических изменений, происходящих в организме человека при длительном, неумеренном употреблении спиртных напитков». Спустя столетие была издана книга профессора Стенфордского Университета Э.М. Еллинека (E.M. Jellinek) «Концепция алкоголизма как болезни» [30], во многом определившая стремительное развитие экспериментальных исследований биологических основ зависимости от алкоголя и других психоактивных веществ (ПАВ).

В 70-е годы прошлого века в нашей стране начинаются активные исследования в этом направлении под руководством И.П. Анохиной [2; 5; 6].

Итоги 20 лет экспериментальных и клинических исследований в мире были подведены в ставшей классической статье Алана Лешнера “Addiction is a brain disease, and it matters” [38]. Зависимость была определена как хроническое, рецидивирующее заболевание мозга, характеризующееся компульсивным поиском и потреблением психоактивного вещества (“addiction is a chronic, relapsing brain disorder characterized by compulsive drug seeking and use”).

Вместе с тем концепция зависимости как болезни мозга периодически сталкивается с серьезной критикой. В последние годы мы наблюдаем активную и очень интересную, на наш взгляд, дискуссию вокруг этой проблемы в научной литературе [26]. Как ни странно, до сих пор существует и дискутируется точка зрения, что зависимость представляет собой результат «морального падения, слабости характера», но не реальную болезнь [23; 25; 28; 31; 42; 48].

Помимо существования документально подтвержденных случаев спонтанной ремиссии у людей с различными видами зависимости [29; 39; 50] в качестве основных аргументов приводятся, главным образом, результаты биологических исследований, до сих пор не выявившие специфические патологические изменения в мозге у зависимых от ПАВ.

Действительно, отсутствие данных о специфических патоморфологических изменениях в мозге при формировании зависимости представляется серьезной проблемой для исследователей. Вместе с тем очевидный технологический прогресс в разработке и использовании современных методов нейровизуализации в последние годы дает надежду на выявление нарушений, характерных для зависимости от ПАВ, с учетом всей сложности и гетерогенности заболевания [32; 34;

35]. В то же время нельзя не согласиться с критическими высказываниями, отмечаящими скорее корреляционную, но не причинную связь между обнаруживаемыми нарушениями и зависимостью у людей, а также отсутствие специфичности, т.е. сходство полученной картины с другими психическими заболеваниями [21].

Значительный прогресс в решении этой проблемы достигнут в экспериментальных исследованиях, выявивших у «зависимых» от ПАВ животных сложный комплекс нарушений функциональных связей между лимбическими и мезолимбическими структурами мозга и их областями-мишенями – фронтальной корой и стриатумом, играющими ключевую роль в регуляции аффективного статуса, процессов обучения и памяти, исполнительных функций [16; 40, 41, 46]. Роль таких исследований на животных трудно переоценить, так как они дают возможность анализа клеточных и молекулярных механизмов работы мозга на различных этапах формирования зависимости, что невозможно в клинической практике.

Второе важное преимущество экспериментального нейробиологического подхода заключается в возможности контролировать вклад генетических и средовых факторов в формирование и реализацию аддиктивного поведения. Таким образом, несмотря на то, что центром исследований является мозг, ни в коем случае не игнорируется влияние среды, в том числе социальной, на развитие болезни. Основная задача исследователей – понять, каков вклад этих факторов в дезадаптивные изменения работы нейрохимических, клеточных и молекулярных механизмов, приводящих к зависимости.

В настоящее время этот вопрос, безусловно, находится в фокусе внимания ученых. Можно привести некоторые из многочисленных работ, на наш взгляд, наиболее интересные. Так, было показано, что социальная депривация (отсутствие контактов с сибсами, игрового поведения и т.д.) в препубертатном периоде у грызунов является фактором риска злоупотребления ПАВ во взрослом возрасте [51; 53]. Исследования на приматах установили интересную связь между местом особи в социальной иерархии с уровнем мотивации получать кокаин и характеристиками связывания дофаминовых D2-рецепторов в мозге [22; 43].

Подобные исследования чрезвычайно важны для глубокого понимания такого сложного феномена как зависимость и поиска персонализированных методов ее лечения. Именно нейробиологический подход к изучению зависимости, на наш взгляд, может быть интегрирующим в анализе вклада всех факторов риска формирования аддиктивного поведения.

Является ли нейробиологический подход к изучению зависимости детерминистским, как считают некоторые авторы [15; 18]? Возможно, такой упрек отчасти справедлив в адрес исследований, пытающихся обнаружить строгую причинную, «специфическую» связь между изменением конкретного биохимического, физиологического или генетического параметра и зависимостью. Однако сегодня уже очевидно, что существование одного специфического маркера такого сложного заболевания как зависимость невозможно.

В настоящее время предпринимаются активные попытки создания вероятностной стохастической модели риска аддиктивного поведения с учетом вклада всех возможных биологических и средовых факторов, влияющих на его формирование [47], что согласуется с философской концепцией индетерминизма, согласно которой фундаментальные законы природы имеют вероятностный характер [20].

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В НАРКОЛОГИИ: ЦЕЛИ, ЗАДАЧИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Зависимость от ПАВ – хроническое, рецидивирующее, мультифакториальное заболевание головного мозга с существенной генетической компонентой полигенной природы. Основной задачей биомедицинских исследований болезней зависимости от ПАВ и аддикций в целом представляется поиск базовых универсальных нейрохимических и генетических механизмов этиологии и патогенеза этих заболеваний [3; 37] с целью повышения эффективности профилактики, терапии и реабилитации пациентов [54]. Актуальным и востребованным результатом биологических исследований является разработка новых лекарственных средств на основе анализа механизмов формирования и развития болезней зависимости [44]. В рамках трансляционного подхода для потенциального внедрения в клиническую практику важнейшим направлением биологических исследований в наркологии является поиск и валидизация специфических биомаркеров:

- 1) риска развития наркологических заболеваний;
- 2) клинических вариантов течения и прогноза;
- 3) эффективности терапии наркологических заболеваний.

Биологические исследования для оценки уровня индивидуального риска развития наркологических заболеваний необходимы для повышения эффективности профилактических программ в наркологии. В контексте современной персонализированной медицины и реальной трансляции достижений фундаментальных исследований в клиническую практику наиболее важным направлением является развитие превентивной медицинской помощи с акцентом на профилактику как альтернативу малоэффективному терапевтическому процессу. В отношении профилактики наркологических заболеваний адекватная стратификация индивидуумов из группы риска (генетического, поведенческого, социального) может быть эффективным инструментом для внедрения в практику современных эффективных низкопороговых профилактических программ в области наркологии и аддиктологии в целом. Профилактические мероприятия в наркологии сегодня рассматриваются как система управления рисками на основе генетических подходов и методов, как механизм сдерживания реализации генетического риска в виде манифестации заболевания.

Важнейшей задачей биологических исследований в наркологии является выявление маркеров тяжести течения для формирования адекватной и гибкой терапевтической тактики с максимальным уровнем персонализации.

Условно можно выделить три основных методологических подхода в рамках биологических исследований в наркологии.

Экспериментальные исследования на животных

В отличие от большинства психических заболеваний, где экспериментальные модели неоднозначны и сложны для интерпретации, возможности экспериментального моделирования болезней зависимости от ПАВ достаточно широки и не вызывают сомнений. В то же время имеются значительные трудности в анализе поведенческих признаков, связанных с болезнями зависимости от ПАВ в разных вариантах экспериментальных моделей, и серьезные ограничения в процессе условной «трансляции» результатов моделирования в клиническую реальность [45; 52]. Имеются возможности эффективного моделирования наркологических заболеваний и их отдельных симптомов (толерантности, синдрома отмены, влечения к ПАВ). Применяется широкий спектр подходов: биохимический, нейрохимический, эндокринологический, генетический, включая геномную инженерию, нейрофизиологический, поведенческий. Этот подход является основным для фармакологических исследований и разработки новых лекарственных средств лечения болезней зависимости.

Лабораторные исследования с участием человека

Возможности этого подхода существенно ограничены этическими принципами, однако использование разных видов ПАВ в экспериментальных схемах позволяет выявить закономерности и факты (клинические, психологические, генетические, лабораторные, данные нейровизуализации и нейрофизиологические) в отношении эффектов ПАВ и механизмов влечения и рецидива непосредственно у человека, преодолевая ограничения, связанные с результатами, полученными на экспериментальных животных. Оптимальным вариантом являются комплексные исследования, объединяющие нейробиологические (нейровизуализация, генетика, биохимия и т.д.) с психологическими (клиническая психология, психология поведения, когнитивный анализ) и медицинскими (психиатрическая и соматическая оценка испытуемых) подходами [33; 49; 55].

Биомедицинские исследования в реальной клинической практике

Биомедицинские исследования в реальной клинической практике, как правило, проводятся в рамках клинических исследований с использованием принципов доказательной медицины, часто в рамках испытаний новых лекарственных средств или других терапевтических интервенций [44]. Этот подход использует когорты пациентов и здоровых лиц в разных вариантах исследовательского дизайна, важным условием является качество клинических и анамнестических данных, статистических подходов и моделей, а также адекватность оценок ре-

зультатов интервенций. Этот вариант методологии максимально приближен к клинической реальности и открывает наилучшие возможности как для многостороннего анализа каждого участника с использованием широкого спектра биологических методов (биохимия, генетика, практически все «омиксные» технологии – протеомика, транскриптомика, интерактомика, метаболомика, коннектомика и т.д.), так и для обоснованной трансляции результатов биологических исследований в рутинную клиническую практику [27].

Выявление, анализ и валидизация качественных и специфических биомаркеров может дать возможность для адекватной стратификации пациентов в отношении клинических особенностей развития и течения наркологического заболевания, его тяжести, эффективности терапии и качества терапевтических ремиссий.

К этой же категории можно отнести и генетические исследования [19]. Наступление «постгеномной» эры и значительный рост возможностей проведения широкомасштабных полногеномных ассоциативных исследований типа GWAS (genome-wide association studies) и построения на основе результатов таких исследований полигенных шкал риска (polygenic risk scores, PRS) дает основания для поиска и валидизации адекватных генетических маркеров риска развития наркологических заболеваний, клинического течения и прогноза, а также приближает исследователей к адекватной оценке индивидуального генетического риска в отношении болезней зависимости.

Значительный интерес и реальный выход в клиническую практику предоставляют результаты фармакогенетических исследований в отношении генетических маркеров эффективности терапии наркологических заболеваний [24].

Таким образом, биологические исследования в наркологии являются современной высокотехнологичной отраслью биомедицины с высоким потенциалом внедрения наиболее важных результатов в клиническую практику наркологии и психиатрии.

В нашей стране на сегодняшний день активно и плодотворно ведутся исследования в области биологической наркологии в нескольких научных центрах: в Национальном научном центре наркологии, филиале НМИЦ ПН им. В.П. Сербского Минздрава РФ (Москва) [4]; в НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра РАН [10]; в Институте фармакологии им. А.В. Вальдмана, Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург) [17]; в отделе нейрофармакологии им. С.В. Аничкова Института экспериментальной медицины (Санкт-Петербург) [1]; в лаборатории нейрофизиологии и патологии поведения Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (Санкт-Петербург) [7]; в департаменте наркологии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева Минздрава РФ, (Санкт-Петербург) [12; 36]; в НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАН (Москва) [8; 9; 14]; в НИИ фармакологии им. В.В.

Закусова РАН (Москва) [11]; на кафедре психиатрии, наркологии и медицинской психологии Читинской государственной медицинской академии (Чита) [13].

В национальном масштабе имеется хороший научный задел, значительные исследовательские, клинические и организационные возможности, которые могут быть эффективно использованы для развития биологических исследований в области болезней зависимости. Наиболее эффективными являются научные коллаборации разных исследовательских центров, дающие синергетический эффект, многократно расширяющие спектр исследовательских подходов, размеры изучаемых групп пациентов и повышающие качество научных результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Айрапетов М.И., Ереско С.О., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д.* Роль toll-подобных рецепторов в нейроиммунологии алкоголизма // Биомедицинская химия. – 2020. – №3. – С. 208–215.
2. *Анохина И.П.* Основные биологические механизмы алкогольной и наркотической зависимости // Вопросы наркологии. – 2002. – №1. – С. 33.
3. *Анохина И.П., Кибитов А.О., Шамакина И.Ю.* Генетика зависимости от психоактивных веществ // Наркология. Национальное руководство / под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой. – М.: GEOTAR-Медиа, 2008. – С. 52–84.
4. *Анохина И.П., Клименко Т.В.* Патогенетические механизмы зависимости от психоактивных веществ: исследования медико-биологического отдела ННЦ наркологии в 2019 г. // Вопросы наркологии. – 2020. – №1. – С. 39–59. – doi: 10.47877/0234-0623_2020_1_39.
5. *Анохина И.П., Коган Б.М.* Роль нарушений функций катехоламинаовой системы мозга в патогенезе хронического алкоголизма // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1975. – Т. 75. – С. 1884.
6. *Анохина И.П., Коган Б.М., Христюбова Н.А.* Нейрохимические основы патогенеза различных типов наркоманий // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1979. – Т. 79. – №6. – С. 751–758.
7. *Антонова И.В., Веракса А.Е., Егоров А.Ю.* Особенности полупринудительной алкоголизации у крыс-гетерозигот по нокауту гена дофаминаового транспортера (DAT-NET): пилотное исследование // Вопросы наркологии. – 2020. – №10. – С. 5–15. – doi: 10.47877/0234-0623_2020_10_5.
8. *Башкатова В.Г., Philippou A.* Участие метаботропных глутаматных рецепторов в нейротоксических эффектах амфетамина // Наркология. – 2020. – №8. – С. 21–25.
9. *Башкатова В.Г., Богданова Н.Г., Назарова Г.А., Алексеева Е.В., Судаков С.К.* Изучение повторяющегося введения этанола на уровень двигательной активности крыс // Академический журнал Западной Сибири. – 2018. – №1. – С. 24.
10. *Бохан Н.А., Мандель А.И., Иванова С.А., Прокопьева В.Д., Артемьев И.А., Невидимова Т.И., Мастерова Е.И., Воеводин И.В., Аболонин А.Ф., Шушпанова Т.В.* Старые и новые проблемы наркологии в контексте междисциплинарных исследований // Вопросы наркологии. – 2017. – №1. – С. 26–62.
11. *Колик Л.Г.* Разработка новых фармакологических средств для лечения алкогольной зависимости с учетом индивидуальных особенностей // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2021. – Т. 84. – №2. – С. 53–58. – doi: 10.30906/0869-2092-2021-84-2-53-58.
12. *Крупицкий Е.М., Кибитов А.О., Блохина Е.А., Вербицкая Е.В., Бродянский В.М., Алексеева Н.П., Бушара Н.М., Ярославцева Т.С., Палаткин В.Я., Масалов Д.В., Бураков А.М., Романова Т.Н.,*

- Сулимов Г.Ю., Костен Т., Ниелсен Д., Звартау Э.Э., Вуди Д. Стабилизация ремиссий у больных опиийной наркоманией имплантом налтрексона: фармакогенетический аспект // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115. – №4-2. – С. 14–23.
13. Сахаров А.В., Голыгина С.Е., Терешков П.П. Динамика некоторых показателей эндотелиальной дисфункции и нейромаркеров у больных алкогольной зависимостью при синдроме отмены алкоголя, неосложненном и осложненном делирием // Вопросы наркологии. – 2017. – №10. – С. 53–63.
 14. Толлыго С.М., Лагутина Л.В., Котов А.В. Свободные и связанные с белком опиоидные пептиды в иммунных механизмах мотивационно-подкрепляющих взаимоотношений у крыс // Наркология. – 2018. – №6. – С. 43–52.
 15. Borsboom D., Cramer A., Kalis A. Brain disorders? Not really... why network structures block reductionism in psychopathology research // Behav. Brain. Sci. – 2018. – Vol. 42. – P. 1–54.
 16. Cruz F.C., Koya E., Guez-Barber D.H., Bossert J.M., Lupica C.R., Shaham Y., Hope B.T. New technologies for examining the role of neuronal ensembles in drug addiction and fear // Nat. Rev. Neurosci. – 2013. – Vol. 14. – N11. – P. 743–754. – doi: 10.1038/nrn3597.
 17. Dravolina O.A., Zvartau E., Danysz W., Bernalov A.Y. mGlu1 receptor as a drug target for treatment of substance use disorders: time to gather stones together? // Psychopharmacology (Berl). – 2017. – Vol. 234. – N9-10. – P. 1333–1345. – doi: 10.1007/s00213-017-4581-1.
 18. Field M., Heather N., Wiers R.W. Indeed, not really a brain disorder: Implications for reductionist accounts of addiction // Behav. Brain. Sci. – 2019. – Vol. 42. – doi: 10.1017/S0140525X18001024.
 19. Gelernter J., Polimanti R. Genetics of substance use disorders in the era of big data // Nat Rev Genet. – 2021. – doi: 10.1038/s41576-021-00377-1.
 20. Gessell B. Indeterminism in the brain // Biol. Philos. – 2017. – Vol. 32. – P. 1205–1223.
 21. Goodkind M., Eickhoff S.B., Oathes D.J., Jiang Y., Chang A., Jones-Hagata L.B., Ortega B.N., Zaiko Y.V., Roach E.L., Korgaonkar M.S., Grieve S.M., Galatzer-Levy I., Fox P.T., Etkin A. Identification of a common neurobiological substrate for mental illness // JAMA Psychiatry. – 2015. – Vol. 72. – N4. – P. 305–315. – doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2206.
 22. Gould R.W., Czoty P.W., Porrino L.J., Nader M.A. Social status in monkeys: effects of social confrontation on brain function and cocaine self-administration // Neuropsychopharmacology. – 2017. – Vol. 42. – N5. – P. 1093–1102. – doi: 10.1038/npp.2016.285.
 23. Hall W., Carter A., Forlini C. The brain disease model of addiction: is it supported by the evidence and has it delivered on its promises? // Lancet Psychiatry. – 2015. – Vol. 2. – N1. – P. 105–110. – doi: 10.1016/S2215-0366(14)00126-6.
 24. Hartwell E.E., Kranzler H.R. Pharmacogenetics of alcohol use disorder treatments: an update // Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. – 2019. – Vol. 15. – N7. – P. 553–564. – doi: 10.1080/17425255.2019.1628218.
 25. Heather N., Best D., Kawalek A., Field M., Lewis M., Rotgers F., Wiers R.W., Heim D. Challenging the brain disease model of addiction: European launch of the addiction theory network // Addiction Research & Theory. – 2018. – Vol. 26. – N4. – P. 249–255. – doi: 10.1080/16066359.2017.1399659.
 26. Heilig M., MacKillop J., Martinez D., Rehm J., Leggio L., Vanderschure L.J.M.J. Addiction as a brain disease revised: why it still matters, and the need for consilience // Neuropsychopharmacology. – 2021. – Vol. 46. – N10. – P. 1–9. – doi: 10.1038/s41386-020-00950-y.
 27. Heinz A., Kiefer F., Smolka M.N., Endrass T., Beste C., Beck A., Liu S., Genauck A., Romund L., Banaschewski T., Birmaher B., Deserno L., Dolan R.J., Durstewitz D., Ebner-Priemer U., Flor H., Hansson A.C., Heim C., Hermann D., Kiebel S., Kirsch P., Kirschbaum C., Koppe G., Marxen M., Meyer-Lindenberg A., Nagel W.E., Noori H.R. et al. Addiction Research Consortium: Losing and regaining control over drug intake (ReCoDe) – From trajectories to mechanisms and interventions // Addict. Biol. – 2020. – Vol. 25. – N2. – doi: 10.1111/adb.12866.

28. *Heyman G.M.* Addiction and choice: theory and new data // *Front. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 6. – N4. – P. 31. – doi: 10.3389/fpsy.2013.00031.
29. *Humphreys K.* Addiction treatment professionals are not the gatekeepers of recovery // *Subst Use Misuse.* – 2015. – Vol. 50. – N8-9. – P. 1024–1027. – doi: 10.3109/10826084.2015.1007678.
30. *Jellinek E.M.* The disease concept of alcoholism. – New Haven : Hill house Press, 1960. – 264 p.
31. *Kelly J.F., Greene M.C., Bergman B.G., White W.L., Hoepfner B.B.* How many recovery attempts does it take to successfully resolve an alcohol or drug problem? Estimates and correlates from a national study of recovering U.S. adults // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2019. – Vol. 43. – N7. – P. 1533–1544.
32. *Klugah-Brown B., Di X., Zwerings J., Mathiak K., Becker B., Biswal B.* Common and separable neural alterations in substance use disorders: A coordinate-based meta-analysis of functional neuroimaging studies in humans // *Hum. Brain. Mapp.* – 2020. – Vol. 41. – N16. – P. 4459–4477. – doi: 10.1002/hbm.25085.
33. *Koob G.F., Volkow N.D.* Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis // *Lancet Psychiatry.* – 2016. – Vol. 3. – N8. – P. 760–773. – doi: 10.1016/S2215-0366(16)00104-8.
34. *Kwako L.E., Bickel W.K., Goldman D.* Addiction biomarkers: dimensional approaches to understanding addiction // *Trends Mol. Med.* – 2018. – Vol. 24. – N2. – P. 121–128. – doi: 10.1016/j.molmed.2017.12.007.
35. *Kwako L.E., Schwandt M.L., Ramchandani V.A., Diazgranados N., Koob G.F., Volkow N.D.* et al. Neurofunctional domains derived from deep behavioral phenotyping in alcohol use disorder // *A.J. Psychiatry.* – 2019. – Vol. 176. – P. 744–753.
36. *Lappalainen J., Somberg L.K., Krystal J.H., Gelernter J., Krupitsky E., Remizov M., Pchelina S., Taraskina A., Zvartau E., Covault J., Kranzler H.R.* Association between alcoholism and γ -amino butyric acid $\alpha 2$ receptor subtype in a Russian population // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* – 2005. – Vol. 29. – N4. – P. 493–498.
37. *Le Foll B.* What does addiction medicine expect from neuroscience? From genes and neurons to treatment responses // *Prog. Brain. Res.* – 2016. – Vol. 224. – P. 419–447. – doi: 10.1016/bs.pbr.2015.11.001.
38. *Leshner A.I.* Addiction is a brain disease, and it matters // *Science.* – 1997. – Vol. 278. – N5335. – P. 45–47. – doi: 10.1126/science.278.5335.45.
39. *Lopez-Quintero C., Hasin D.S., de Los Cobos J.P., Pines A., Wang S., Grant B.F., Blanco C.* Probability and predictors of remission from life-time nicotine, alcohol, cannabis or cocaine dependence: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions // *Addiction.* – 2011. – Vol. 106. – N3. – P. 657–669. – doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03194.x.
40. *Lüscher C.* The emergence of a circuit model for addiction // *Annu. Rev. Neurosci.* – 2016. – Vol. 39. – P. 257–276. – doi: 10.1146/annurev-neuro-070815-013920.
41. *Lüscher C., Robbins T.W., Everitt B.J.* The transition to compulsion in addiction // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2020. – Vol. 21. – N5. – P. 247–263. – doi: 10.1038/s41583-020-0289-z.
42. *MacKillop J.* Is addiction really a chronic relapsing disorder? // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2020. – Vol. 44. – N1. – P. 41–44. – doi: 10.1111/acer.14246.
43. *Morgan D., Grant K.A., Gage H.D., Mach R.H., Kaplan J.R., Pringle O., Nader S.H., Buchheimer N., Ehrenkauf R.L., Nader M.A.* Social dominance in monkeys: dopamine D2 receptors and cocaine self-administration // *Nat. Neurosci.* – 2002. – Vol. 5. – N2. – P. 169–174. – doi: 10.1038/nn798.
44. *Morley K.C., Perry C.J., Watt J., Hurzeler T., Leggio L., Lawrence A.J., Haber P.* New approved and emerging pharmacological approaches to alcohol use disorder: a review of clinical studies // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2021. – Vol. 22. – N10. – P. 1291–1303. – doi: 10.1080/14656566.2021.1892641.

45. Müller C.P. Animal models of psychoactive drug use and addiction – Present problems and future needs for translational approaches // *Behav Brain Res.* – 2018. – Vol. 352. – P. 109–115. – doi: 10.1016/j.bbr.2017.06.028.
46. Nestler E., Lüscher C. The molecular basis of drug addiction: linking epigenetic to synaptic and circuit mechanisms // *Neuron.* – 2019. – Vol. 102. – N1. – P. 48–59. – doi: 10.1016/j.neuron.2019.01.016.
47. Pascoli V., Hiver A., Van Zessen R., Loureiro M., Achargui R., Harada M., Flakowski J., Lüscher C. Stochastic synaptic plasticity underlying compulsion in a model of addiction // *Nature.* – 2018. – Vol. 564. – N7736. – P. 366–371. – doi: 10.1038/s41586-018-0789-4.
48. Pickard H., Ahmed S.H., Foddy B. Alternative models of addiction // *Front. Psychiatry.* – 2015. – Vol. 6. – P. 20. – doi: 10.3389/fpsy.2015.00020.
49. Plebani J.G., Ray L.A., Morean M.E., Corbin W.R., Mac Killop J., Amlung M., King A.C. Human laboratory paradigms in alcohol research // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2012. – Vol. 36. – N6. – P. 972–983. – doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01704.x.
50. Sobell L.C., Cunningham J.A., Sobell M.B. Recovery from alcohol problems with and without treatment: prevalence in two population surveys // *Am. J. Public Health.* – 1996. – Vol. 86. – N7. – P. 966–972. – doi: 10.2105/ajph.86.7.966.
51. Vanderschuren L.J., Achterberg E.J., Trezza V. The neurobiology of social play and its rewarding value in rats // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2016. – Vol. 70. – P. 86–105. – doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.07.025.
52. Venniro M., Banks M.L., Heilig M., Epstein D.H., Shaham Y. Improving translation of animal models of addiction and relapse by reverse translation // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2020. – Vol. 21. – N11. – P. 625–643. – doi: 10.1038/s41583-020-0378-z.
53. Venniro M., Zhang M., Caprioli D., Hoots J.K., Golden S.A., Heins C., Morales M., Epstein D.H., Shaham Y. Volitional social interaction prevents drug addiction in rat models // *Nat. Neurosci.* – 2018. – Vol. 21. – N11. – P. 1520–1529. – doi: 10.1038/s41593-018-0246-6.
54. Volkow N.D., Boyle M. Neuroscience of addiction: relevance to prevention and treatment // *Am J Psychiatry.* – 2018. – Vol. 175. – N8. – P. 729–740. – doi: 10.1176/appi.ajp.2018.17101174.
55. Volkow N.D., Michaelides M., Baler R. The neuroscience of drug reward and addiction // *Physiol Rev.* – 2019. – Vol. 99. – N4. – P. 2115–2140. – doi: 10.1152/physrev.00014.2018.

BIOLOGICAL RESEARCH IN ADDICTION MEDICINE: CURRENT STATE OF THE ART AND FUTURE DEVELOPMENT

Kibitov A.O., Shamakina I.Yu.

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

The main goal of biomedical research on addictions is to search for basic universal neurochemical and genetic mechanisms of etiology and pathogenesis of this disease to increase the effectiveness of prevention, therapy and rehabilitation.

Significant progress in this area has been achieved in experimental studies, which revealed in animals "dependent" on psychoactive substances a complex set of disturbances in functional connections between brain limbic and mesolimbic systems and their target areas such as the frontal cortex and striatum, which play a key role in the regulation of affective state, learning and memory and executive functions.

The role of such animal studies can hardly be overestimated, since they make it possible to analyze cellular and molecular mechanisms in the brain at various stages of addiction development that is not possible in clinical practice. The neurobiological approach may be integrative in the analysis of the contribution of all risk factors in the development of addictive behaviors.

An actual and demanded outcome of biological research is the development of new medications based on analyzing mechanisms of addictions formation and development. Within the framework of the translational approach for potential implementation into clinical practice, the most important area of biological research in addiction medicine is the search and validation of specific biomarkers for: 1) the risk of addictions; 2) variants of addictions clinical course and prognosis; 3) effectiveness of addictions treatment.

Biological research in addiction medicine is a modern high-tech branch of biomedicine with a high potential for implementation of the most important results into clinical practice of addiction medicine and psychiatry.

Keywords: *addiction medicine, alcohol dependence, drug addiction, biological research, biology, experimental animals, neurobiology, genetics, behavior, pharmacology, biomedicine.*