

## Генетический риск наркологических заболеваний у несовершеннолетних: фенотипические эффекты

Яковлев А.Н., Пашкевич Н.В., Витчинкина В.И.  
ГУЗ «Липецкий областной наркологический диспансер»

**Резюме.** В нескольких несвязанных малых выборках изучены корреляции между генетическим риском химической зависимости, рассчитанным на основании вклада геномаркеров дофаминовой системы, и фенотипом подростков 14-17 лет, не страдающих зависимостью. При повышении генетического риска возрастает склонность к поведенческим расстройствам, склонность к отказу от позитивных форм самоутверждения, усиливается интенсивность эйфории при первых пробах наркотика, а способность прогнозировать последствия потребления наркотиков снижается. Полученные корреляции могут быть важны для понимания механизма формирования зависимости у подростков с высоким ГР и разработки индивидуальных профилактических программ. Однако эти наблюдения нуждаются в подтверждении в ходе более представительных исследований.

**Ключевые слова:** дофамин, генетический риск, фенотип, алкоголь, наркотики.

### Genetic risks of addictive disorders in adolescents: phenotypic effects

Yakovlev A.N., Pashkevich N.V., Vitshinkina V.I.  
Lipetsk regional narcological dispensary

**Summary.** In several unrelated small samples examined correlation between genetic risk of chemical dependence, calculated on the basis of the contribution of geomarkers dopamine system, and phenotype of adolescents 14-17 years of age, not suffering from addiction. When genetic risk increases, the tendency to behavioural disorders increases, the tendency to abandon positive forms of self-assertion increases, the intensity of euphoria increases at the first drug samples, and the ability to predict the consequences of drug use decreases. The obtained correlations may be important for understanding the mechanism of dependence formation in adolescents with high genetic risk and development of individual prevention programs. However, these observations need to be confirmed in more representative studies.

**Keywords:** dopamine, genetic risk, phenotype, alcohol, drugs.

**Введение.** Изучение подростковой выборки на этапе первых проб психоактивных веществ (ПАВ) позволило бы наблюдать механизмы формирования зависимости, которое уже невозможно проследить у взрослых больных. Однако исследования подростков затруднены в силу того, что на этапе первых проб большинство потенциальных обследуемых не имеют мотивации на обращение к специалисту. Изучение ключевого периода в формировании зависимости сталкивается с проблемой малых выборок. В связи с полигенным характером предрасположенности к химической зависимости вклад отдельных генов невелик, что повышает вероятность случайных ошибок при оценке эффектов в малой группе. Однако совокупное влияние нескольких генов-кандидатов, отвечающих за связанные друг с другом звенья в функционировании важных для формирования зависимости нейромедиаторных систем, с нашей точки зрения может быть прослежено и в сравнительно небольшой группе обследуемых. А.О. Кибитовым (2013) создана методика расчёта генетического риска (ГР) химической зависимости на основе совокупного вклада маркеров гена тирозингидроксилазы (ТН), а также дофаминовых рецепторов 2 и 4 типа (DRD2, DRD4). Генетический риск выражается в баллах, что делает удобным его практическое использование.

В Липецком областной наркологическом диспансере проводилось пилотные исследования нар-

кологически здоровых подростков и подростков, злоупотребляющих ПАВ с вредными последствиями (F1x.1) с целью изучения фенотипических эффектов при повышении риска наркологических заболеваний. В данной статье предлагается краткий обзор полученных результатов.

**Материалы и методы:** В исследовании участвовали лица, обратившиеся в диспансер для получения справок и заключений, а также лица, направленные правоохранительными органами в связи с совершением правонарушений в состоянии опьянения. Критерии включения в исследование являлись: добровольное информированное согласие, русская национальность, возраст 14-17 лет. Исключались из обследования лица с уже сформированной химической зависимостью, больные психотическими расстройствами, с судорожными приступами в анамнезе, а также сироты, мигранты, инвалиды. Подростки обследовались психиатром-наркологом, проводилось психологическое тестирование. Генотипирование и расчёт ГР осуществлялись по методике А.О. Кибитова (2013). Генотип DRD2 Taq1 (A1/A2), комбинация полиморфизмов Taq+NcO (A1/A2; N1/N1, N2/N2) в гене DRD2, кластер генотипов гена ТН VNTR в интроне 1 (6/6, 7/9, 8/10) оценивались в 1 балл, короткие аллели локуса DRD4 VNTR120 и полиморфизм DRD4 VNTR48 (A2, A4, A7, A8) оценивались в 0,5 балла. Уровень ГР рассчитывался путем суммирования баллов. Применялось ослепле-

ние данных, результаты генотипирования не обобщались специалистам, проводящим клиническое обследование и психологическое тестирование.

Достоверность различий подтверждалась с помощью критерия Манна-Уитни  $U$ . Для изучения наличия и характера связи между уровнем ГР и изучаемым признаком проводился расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена  $r_s$ .

**Результаты:** При обследовании 44 подростков, из которых 22 были здоровы, а 20 — имели диагноз злоупотребления ПАВ с вредными последствиями (F1x.1), среднее значение уровня ГР для лиц с аддиктивной патологией составило  $Me = 2,17$  балла при доверительном интервале  $ДИ_{95} = 1,71 — 2,63$  балла, а у подростков, ведущий трезвый образ жизни, уровень ГР был достоверно меньше:  $Me = 1,63$  балла,  $ДИ_{95} = 1,25-2,02$  балла ( $p < 0,05$ ,  $U_{Эмп} = 219$ ). При определении уровня ГР у 48 подростков, из которых 32 чел. злоупотребляли алкоголем (F10.1), а 16 — алкоголем и наркотиками (F19.1), уровень ГР оказался сравнимым у потребителей алкоголя и потребителей алкоголя и наркотиков ( $Me = 1,97$  и  $Me = 2,06$  соответственно, доверительный интервал оказался одинаков для обеих выборок  $ДИ_{95} = 1,66-2,28$  балла и  $1,54-2,58$ ,  $U_{Эмп} = 353,5$   $p > 0,05$ ).

При оценке преморбидных характеристик у 50 подростков, из которых 24 чел. вели трезвый образ жизни, 26 — злоупотребляли алкоголем и наркотиками, отмечена тесная прямая корреляция между уровнем ГР и выраженностью гиперкинетического расстройства поведения (F90.1) и смешанного расстройства поведения и эмоций (F92.8), коэффициент корреляции Спирмена  $r_s$  составил 0,349 ( $p < 0,05$ ) и 0,538 ( $p < 0,01$ ) соответственно.

При психологическом тестировании по опроснику Спилберга-Ханина тридцати подростков, из которых 13 злоупотребляли алкоголем, а 17 алкоголем и наркотиками, ГР не показал значимых корреляций с уровнем тревоги. Коэффициент корреляции Спирмена между уровнями ситуативной и личностной тревоги и уровнем ГР составил -1,108 и 0,06 соответственно ( $p < 0,05$ ). При оценке в той же выборке связи между уровнем депрессии (шкала Цунга) и ГР корреляций также не обнаружено ( $r_s = -0,051$ ,  $p < 0,05$ ). Уровень тревоги и депрессии в большей степени, чем от ГР, зависел от интенсивности семейных проблем и выраженности конфликта с преподавателями в образовательных организациях.

Для оценки социальной адаптации подростков был выбран такой параметр, как стиль самоутверждения (опросник Е.А. Киреевой). Проведено исследование самоутверждения у 43 подростков, из которых 18 были наркологически здоровы, 13 злоупотребляли алкоголем, а 12 — алко-

лем и наркотиками. Получена прямая корреляционная связь между уровнем ГР и отказом от самоутверждения: социальной пассивностью, отгороженностью, и одновременно дискредитацией достижений других лиц ( $r_s = 0,302$ ,  $p < 0,05$ ). При исключении злоупотребляющих ПАВ лиц корреляционная связь между ГР и отказом от самоутверждения сохранилась ( $r_s = 0,479$ ,  $p < 0,05$ ).

Были оценены также корреляционные связи между некоторыми компонентами антиципации и уровнем ГР. В выборке из 21 подростка, злоупотребляющих наркотиками, оценивались с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) ответы на вопрос «Насколько вероятно развитие зависимости у Вас лично в случае продолжения приема наркотиков?». Получена достоверная обратная связь ( $r_s = -0,667$ ,  $p < 0,01$ ), при повышении уровня ГР подростки считали формирование зависимости у себя менее вероятным. При исследовании 11 чел. здоровых подростков подобный эффект отсутствовал.

Важным аспектом при описании фенотипических особенностей была оценка связи между интенсивностью эйфории при первом приеме ПАВ и уровнем ГР. В группе из 32 подростков, злоупотребляющих алкоголем и наркотиками, оценивалась с помощью ВАШ интенсивность эйфории при первом выраженном опьянении. Первым опьяняющим веществом у всех обследуемых был алкоголь. Получена достоверная прямая связь между ГР и интенсивностью эйфории ( $r_s = 0,515$ ,  $p < 0,01$ ).

**Заключение:** Представленные наблюдения сделаны на разрозненных и малых выборках, что накладывает существенные ограничения на использование полученных результатов. Однако можно предположить, что ГР оказывает сложное многоаспектное влияние на социальное поведение, личностные характеристики и индивидуальную реактивность. По мере повышения ГР подросток становится более склонным к ригидным неадаптивным формам поведения, вплоть до поведенческих расстройств, ощущает себя неспособным к позитивному самоутверждению, что приводит к повышению вероятности девиантного развития. Ригидность поведения, возможно, более тесно связана с ГР, чем тревога или депрессия. Одновременно ГР повышает интенсивность эмоционального подкрепления при потреблении ПАВ и способствует снижению критики к последствиям употребления. Полученные корреляции могут быть важны для совершенствования социальной, медицинской и психологической помощи подросткам с высоким уровнем ГР, разработке индивидуальных профилактических программ. Однако эти наблюдения нуждаются в подтверждении в ходе более представительных исследований.

#### Сведения об авторах

**Яковлев Алексей Николаевич** — к.м.н., заместитель главного врача ГУЗ «Липецкий областной наркологический диспансер». E-mail: yakovlev\_an75@mail.ru

**Пашкевич Наталья Владимировна** — врач-психиатр-нарколог, заведующая отделением профилактики ГУЗ «Липецкий областной наркологический диспансер». E-mail: pnata.marti@gmail.com

**Витчинкина Валентина Ивановна** — врач лабораторной диагностики, заведующая клинико-диагностической лабораторией ГУЗ «Липецкий областной наркологический диспансер». E-mail: valentule@gmail.com