

А.О. Кибитов

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



А.О. Кибитов

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
НАРКОЛОГИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Монография

Издание 2-е, стереотипное



МОСКВА
2021

УДК 616-092.6

ББК 56.14

К 38

Рецензенты:

Крупницкий Е.М., доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела наркологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (Санкт-Петербург);

Голимбет В.Е., доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории клинической генетики ФГБНУ «Научный центр психического здоровья РАН» (Москва).

Кибитов А.О.

К38 Генетические аспекты наркологических заболеваний: Монография / А.О. Кибитов. — 2-е изд., стереотипное. — М.: Прометей, 2021. — 312 с.

ISBN 978-5-00172-162-8

В монографии изложены современные научные представления о генетике наркологических заболеваний и концепция генетического риска их развития в рамках биопсихосоциальной модели этиологии и патогенеза. Сформулированы основные задачи и методы клинической и молекулярной генетики наркологических заболеваний. Проанализирована роль генетических факторов в формировании риска развития наркологических заболеваний. Описаны данные популяционных и клинических генетических исследований в области изучения болезней зависимости от психоактивных веществ (ПАВ). Подчеркивается корректность и адекватность использования патогенетического подхода в изучении генетических механизмов формирования континуума наркологических заболеваний не зависимо от конкретного вида ПАВ. Рассмотрены возможности применения генетических методов как инструментов персонализации медицинской помощи больным наркологическими заболеваниями в рамках профилактики, терапии и реабилитации.

Книга предназначена для психиатров, психиатров-наркологов, психотерапевтов, клинических психологов, научных сотрудников, студентов и аспирантов.

© Кибитов А.О., 2021

ISBN 978-5-00172-162-8

© Издательство «Прометей», 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	7
1. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА БОЛЕЗНЕЙ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПАВ	13
1.1. Домены биопсихосоциальной модели.....	13
1.2. Генетический риск	15
1.3. Наследственные формы	16
2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНЕЙ ЗАВИСИМОСТИ: ДОФАМИНОВАЯ НЕЙРОМЕДИАТОРНАЯ СИСТЕМА.....	17
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ БОЛЕЗНЕЙ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ: ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ И КЛИНИЧЕСКАЯ АДЕКВАТНОСТЬ.....	24
3.1. Экспериментальные фенотипы	25
3.2. Анализ фенотипа: “предпочитающие” и “отвергающие” ПАВ животные	28
3.3. Наследование фенотипа и идентичный генотип: инбредные линии.....	30
3.4. Модификация генотипа и анализ фенотипа: нокаут-животные	36
4. ГЕНЕТИКА БОЛЕЗНЕЙ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПАВ.....	46
4.1. Клиническая генетика болезней зависимости от ПАВ	46
4.2. Семейная отягощенность как генетический фактор.....	47
4.2.1. Семейная отягощенность как генетический популяционный феномен	47
4.2.2. Семейная отягощенность как генетический фактор риска развития болезней зависимости от ПАВ	48
4.2.3. Семейная отягощенность: способы оценки, возможности количественного анализа, диагностическая ценность	49

4.2.4. Биологические проявления семейной отягощенности и ее степени.....	52
4.2.5. Доклинические проявления семейной отягощенности.....	54
4.2.6. Влияние семейной отягощенности и ее степени на развитие и течение болезней зависимости от ПАВ	55
4.3. Клинический фенотип болезней зависимости от ПАВ.....	58
4.4. Траектория развития зависимости от ПАВ как модель клинического фенотипа.....	60
4.4.1. Клинические параметры и траектория развития зависимости.....	61
4.4.2. Клинический фенотип алкогольной зависимости.....	71
4.4.3. Клинический фенотип зависимости от опиатов (героин).....	74
4.4.4. Клинический анализ элементов клинического фенотипа болезней зависимости от ПАВ.....	78
4.4.5. Наследственная форма алкогольной зависимости	81
4.4.6. Клиническое значение оценки степени семейной отягощенности: зависимость от опиатов у сыновей пациентов с алкогольной зависимостью	94
4.5. Молекулярная генетика болезней зависимости от ПАВ	97
4.6. Патогенетический подход к анализу генетического риска развития болезней зависимости от ПАВ.....	102
4.7. Молекулярно-генетический профиль	104
4.7.1. Важнейшие гены, контролирующие функционирование ДА нейромедиаторной системы и их полиморфные варианты как элементы молекулярно-генетического профиля.....	107
4.8. Построение и анализ молекулярно-генетического профиля болезней зависимости от ПАВ ДА нейромедиаторной системы для болезней зависимости от ПАВ	160
4.9. Анализ связи молекулярно-генетического профиля лиц с семейной отягощенностью по наркологическим заболеваниям и ее степенью	166
4.10.Связь генопрофиля с клиническим фенотипом болезней зависимости от ПАВ	167
4.11. Оценка чувствительности и эффективности молекулярно-генетического профиля как диагностического инструмента: генетический риск, семейная отягощенность и клинические варианты развития наркологических заболеваний.....	183

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

4.12.	Гипотеза: маркеры “генетического следа” и маркеры “реактивности”	185
4.13.	Практическая значимость молекулярно-генетического профиля: клиническая и прогностическая компоненты	191
4.14.	Патогенетическая роль элементов молекулярно-генетического профиля	194
4.15.	Генопрофилирование как инструмент диагностики генетического риска	196
5.	ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ГЕНОПРОФИЛИРОВАНИЯ И ОЦЕНКА ИНДИВИДУАЛЬНОГО УРОВНЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНЕЙ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПАВ.....	199
6.	ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕНОПРОФИЛИРОВАНИЯ: СЕМЕЙНОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ В НАРКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	206
7.	ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТРЫХ АЛКОГОЛЬНЫХ ПСИХОЗОВ И СУДОРОЖНЫХ ПРИПАДКОВ	211
8.	ФАРМАКОГЕНЕТИКА БОЛЕЗНЕЙ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ	226
9.	ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	231
	ЛИТЕРАТУРА.....	237

ВВЕДЕНИЕ

Зависимость от психоактивных веществ (ПАВ) – стержневой синдром любого наркологического заболевания; хроническое, рецидивирующее, мультифакториальное заболевание головного мозга с существенной генетической компонентой полигенной природы. Зависимость от ПАВ является важной медицинской и социальной проблемой.

По данным медицинского статистического учета, 3–5%, а с учетом латентных случаев – 8–12% (Гофман А.Г., 2003) взрослого населения страдают наркологическими заболеваниями. Злоупотребляют или зависят от алкоголя 15% населения (Crum R.M. et al., 1996), от других ПАВ (без учета никотина) – еще у 10% (Nurnberger J.I. Jr. et al., 2004). Суммарно не менее 20% взрослого населения имеют наркологические заболевания в доклинической или клинической стадии, что является максимальным показателем для заболеваний психической сферы (Merikangas K.R. et al., 2000; Kendler K.S. et al., 2010; Spanagel R. et al., 2010).

Несмотря на десятилетия интенсивного изучения, причины и условия развития болезней зависимости от ПАВ остаются недостаточно ясными, диагностика возможна только на развернутой клинической стадии, а основные терапевтические подходы не всегда эффективны.

В процессе переоценки ценностей в связи с небольшим прогрессом медицинских подходов в терапии болезней зависимости от ПАВ, несмотря на значительные успехи экспериментальной медицины и генетики в этом направлении, обоснованно возникают вопросы о реальной связи между фундаментальными и прикладными исследованиями и практическими проблемами медицины: как помочь, чем лечить, как точнее и раньше поставить диагноз (Lederle L. et al., 2011)?

Основную задачу биомедицинских исследований болезней зависимости от ПАВ представляет поиск базовых универсальных нейрохимических и генетических механизмов этиопатогенеза этих заболеваний (Анохина

И.П. и др., 2008; Edenberg H.J. et al., 2005; Le Foll B., 2016) с целью повышения эффективности профилактики, терапии и реабилитации.

Употребление ПАВ – необходимое, но не достаточное условие развития болезней зависимости от ПАВ: различия в индивидуальной подверженности заболеванию и избирательность его возникновения могут объясняться влиянием генетических факторов. Основным результатом генетических исследований болезней зависимости от ПАВ стало представление о существовании биологической предрасположенности к их развитию, которая носит врожденный характер и закреплена генетически (Анохина И.П., 1988, 2001; Cloninger C.R. et al., 1988; George F.R., Goldberg S.R., 1989; Gorwood P., 2000; Pautassi R.M. et al., 2010), что дает основания для рассмотрения болезней зависимости в рамках обширного класса болезней наследственного предрасположения (Кибитов А.О., Анохина И.П., 2016).

Болезни зависимости от разных видов ПАВ имеют единый центральный патогенетический механизм (Анохина И.П. и др., 1990, 2000) и являются вариантами генетически единого заболевания – химической аддикции (Кибитов А.О., Чупрова Н.А., 2012(1)). В результате интенсивного изучения биологических механизмов формирования болезней зависимости от ПАВ установлено, что в их патофизиологической основе лежат нарушения обмена нейромедиатора дофамина (ДА) в мезокортиколимбической системе головного мозга – важнейшей части системы “награды” мозга (reward system) (Анохина И.П., 1997, 2001; Zvartau E.E. et al., 1978; Valdman A.V. et al., 1982; Fadda F. et al., 1989; Pellegrino S.M. et al., 1992; Leyton M. et al., 2014), причем это верно для всех видов ПАВ, включая каннабиноиды (Gardner E.L., Lowinson J.H., 1991) и “клубные наркотики развлечения” (Le Foll B. et al., 2009).

Первые доказательства этого факта были получены около 40 лет назад (Анохина И.П., 1988; Griffiths P.J. et al., 1973; Zvartau E.E. et al., 1978, 1981; Valdman A.V. et al., 1982), позже подтверждены развитием новых методов молекулярных исследований (Шабанов П.Д. и др., 2000; Анохина И.П., 2001; Pellegrino S.M. et al., 1992; Ortiz J.F. et al., 1995), и вновь подтверждаются сегодня уже на ином, более высоком, технологическом уровне (Leyton M. et al., 2014; Volkow N.D. et al., 2015; Marballi K. et al., 2016.; Didone V. et al., 2016).

Прямой вклад генетических факторов в этиологию и патогенез заболевания очень высок и составляет 40–70% (Crabbe J.C. et al., 1985; Schuckit M.A., 1985; Cloninger C.R. et al., 1988). Предполагается существование

единого патофизиологического механизма становления и поддержания зависимости от ПАВ, находящегося под генетическим контролем, который не зависит от конкретного вида ПАВ и обеспечивает глубокие нейрохимические изменения, прежде всего в рамках ДА мезокортиколимбической системы, у будущего больного еще до встречи с ПАВ, что и определяет биологическую базу предрасположенности и уровня индивидуального генетического риска (Кибитов А.О., Анохина И.П., 2016).

Генетический риск развития зависимости от ПАВ – вероятность развития заболевания, обусловленная только генетическими причинами (Кибитов А.О., Анохина И.П., 2016), является следствием совместного, дополняющего (аддитивного) влияния значительного числа генов, влияние каждого из которых невелико (Hall F.S. et al., 2013). Генетический риск – врожденная индивидуальная вероятностная характеристика, а 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 болезни зависимости от ПАВ (Кибитов А.О., Анохина И.П., 2016).

Генетическая основа психических заболеваний в целом и наркологических заболеваний или 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.

Уровень наследуемости психических заболеваний не связан с их тяжестью, распространенностью или принадлежностью к основным психическим заболеваниям, аддикциям или пограничным психическим расстройствам. Оценки наследуемости как проявления общего влияния генетических факторов в формировании заболевания следующие: биполярное аффективное расстройство (БАР) – 85%, шизофрения – 81%, болезнь Альцгеймера – 75%, зависимость от кокаина – 72%, нервная анорексия – 60%, зависимость от алкоголя – 56%, зависимость от седативных средств – 51%, зависимость от опиоидов – 50%, зависимость от каннабиноидов – 48%, паническое расстройство – 43%, зависимость от психостимуляторов – 40%, депрессия – 37%, генерализованное тревожное расстройство – 28% (Vienvenu O.J. et al., 2011).

Современные исследования выявляют высокий уровень генетической корреляции между разными психическими заболеваниями, в том числе

аддикциями и пограничными психическими расстройствами (0,45–0,8), что обнаруживается как в полногеномных популяционных исследованиях (Andersen A.M. et al., 2017; Hartz S.M. et al., 2017; Witt S.H. et al., 2017), так и на уровне оценок полигенных шкал риска развития разных психических заболеваний (Carey C.E. et al., 2016). Иными словами, имеется значительная генетическая общность психических заболеваний на уровне генетических систем, контролирующих важнейшие физиологические процессы в ЦНС и в организме человека в целом.

Широкомасштабные генетические исследования значительных когорт пациентов доказывают тот факт, что большинство психических заболеваний имеют значительную долю общих генетических детерминант (Docherty A.R. et al., 2016; Zhao H. et al., 2017), ряд авторов относят, например, шизофрению к новому классу “геномных” заболеваний (Stefansson H. et al., 2009).

Анализ генетических данных широкого спектра заболеваний человека выявляет также значительный уровень генетического “перекреста” между психическими (прежде всего депрессией) и соматическими заболеваниями (сердечно-сосудистыми, диабетом, аутоиммунными и проч.) (Hammerschlag A.R. et al., 2017; Goodyear K. et al., 2017), что позволяет предполагать наличие феномена “генетической коморбидности” соматических и психических заболеваний (Незнанов Н.Г. и др., 2017).

Рассмотрение психических и, в частности, наркологических заболеваний, в рамках обширного класса болезней наследственного предрасположения позволяет рассматривать личностные факторы и биологически (генетически) обусловленные “настройки” уровней и типов социальной реактивности индивидуума как модификаторы и триггеры врожденного уровня генетического риска этих заболеваний. Современные данные о высоком уровне генетической общности между чертами личности и психическими заболеваниями (Lo M.T. et al., 2017) подтверждают эту точку зрения и открывают новые возможности для генетического анализа.

Классические представления о фенотипе, как проявлении наследуемого признака, в свете последних исследований в области генетики психических заболеваний получают новый смысл и трактовку. Очевидно, что условная “среда” выявляет или гасит генетические эффекты, при этом собственно фенотип является результатом взаимодействия генома и внешней среды с учетом широчайшего спектра модулирующих воздействий, в том числе и на основе эпигенетических механизмов.

Необходимо ясно понимать, что само понятие фенотипа включает многообразную и сложную конструкцию “проявлений” генетического влияния. Для генома внешней средой является уже ядро клетки, где активно функционируют эпигенетические “машины”. Далее можно условно выделить ряд “вложенных” фенотипов с иерархической системой взаимоотношений: клеточный, тканевой, органный, системный, организменный, личностный и социальный. Очевидно, что только на этом уровне мы можем говорить собственно о “наблюдаемом” фенотипе: совокупности проявлений или черт, имеющих высокий уровень генетического контроля. Более высокие в этой иерархии уровни фенотипов проявляются в процессе формирования и развития индивидуума, созревания и становления личности, межличностных и микросоциальных отношениях. Только на личностном и социальном уровне условных “фенотипов” психиатр или психиатр-нарколог может предположить или пытаться выявить некие “фенотипические” черты, которые могут иметь генетическую основу.

Хорошо известна этиопатогенетическая, клиническая и генетическая сложность психических заболеваний: по аналогии с понятиями генома, протеома, транскриптома и т.д., используемыми для характеристики целостности и сложности генетических систем и функций. В последнее время сформулирована также концепция “энвиroma” (от англ. environment), с помощью которой можно описать сложность и целостность факторов окружающей среды, активно участвующих как в развитии и становлении функций мозга, так и в механизмах формирования и развития психопатологии (McOmish C.E. et al., 2014).

Важными проблемами являются механизмы генетического влияния и контроля в рамках

- предрасположенности к наркологическим заболеваниям и ее проявлений;
- концепции генетического риска развития заболевания и вариантов его реализации при манифестации заболевания;
- многообразных и сложных клинических проявлений заболевания, в том числе и на доманифестной стадии;
- выделения групп и подгрупп пациентов с разными возможностями в отношении эффективности терапии и реабилитации, обусловленными генетическими причинами.

В данной работе изложено современное состояние проблем, связанных с генетическими основами этиологии и патогенеза наркологических заболеваний, рассмотрены сложные вопросы их генетики, проблемы вы-

явления и использования генотипов и фенотипов. Предложена концепция генетического риска развития наркологических заболеваний и рассмотрены некоторые возможности его оценки с использованием молекулярно-генетического профилирования на основе полиморфизма генов, контролирующих дофаминэргическую нейромедиацию как основной патогенетический субстрат болезней зависимости от ПАВ.

В рамках рассмотрения проблемы клинического фенотипа наркологических заболеваний предложена модель анализа траектории развития заболевания с выделением количественных клинических характеристик, которые могут быть использованы как элементы клинического фенотипа и имеют хорошие перспективы применения как в генетических исследованиях, так и для выявления наследственных форм наркологических заболеваний.

В отдельном разделе приводится анализ современных экспериментальных данных в области генетики болезней зависимости от ПАВ на основе патогенетического подхода, позволяющих выявить генетические механизмы биологической предрасположенности к этим заболеваниям и наиболее валидные гены-кандидаты для дальнейших биомедицинских молекулярно-генетических исследований человека с учетом оценки клинической адекватности генетических экспериментальных моделей.

1. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА БОЛЕЗНЕЙ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПАВ

В результате многолетних и многочисленных генетических исследований выявлен факт наследственной (генетической) предрасположенности к развитию болезней зависимости от ПАВ (Анохина И.П., 1997, 2001; Rothhammer F. et al., 2000; Gorwood P., 2000; Heath A.C. et al., 2001; Schuckit M.A., 2014), что позволяет рассматривать их в рамках обширного класса мультифакториальных полигенных заболеваний с наследственным предрасположением (Бочков Н.П. и др., 1984).

Для формирования таких заболеваний в рамках биопсихосоциальной модели этиопатогенеза (Highland K.B. et al., 2013) требуется сочетание трех групп индивидуальных факторов (доменов): биологических (в том числе генетических), личностных и социальных. Все домены важны для возникновения, развития и поддержания заболевания, тесно взаимосвязаны и не могут рассматриваться отдельно, а представляют собой единый этиопатогенетический комплекс. При этом каждый из доменов имеет свой уровень генетического контроля и, вероятно, значительные общие генетические механизмы.

1.1. Домены биопсихосоциальной модели

Биологический (генетический) домен. Генетические факторы в виде особенностей генов, контролирующих нейрохимические системы этиопатогенеза, непосредственно определяют биологическую основу заболевания на уровне нейромедиаторных систем головного мозга (Кибитов А.О., 2013(1); Spanagel R., 2013) и существенно влияют на прочие группы факторов и их эффекты. Прямой “вклад” генетических факторов в развитие болезней зависимости очень высок (Rothhammer F. et al., 2000; Edwards A.C. et al., 2015) и составляет, по разным оценкам, 40–70% (Crabbe J.C. et al., 1985; Cloninger C.R. et al., 1988; Schuckit M.A., 2014).

Болезни зависимости от разных видов ПАВ имеют единый центральный патогенетический механизм и представляют собой варианты генетически единого заболевания (Кибитов А.О., Чупрова Н.А., 2012(1); Palmer R.H. et al., 2015), важнейшим звеном которого являются нарушения нейромедиации дофамина в системе “награды” мозга (reward system) (Анохина И.П., 2013; Анохина И.П. и др., 1997, 2000). Вид ПАВ влияет лишь на вариабельность генетического “вклада”, показатели наследуемости, выявленные в близнецовых исследованиях для зависимости от разных видов ПАВ составляют: кокаин – 72%, алкоголь – 56%, седативные средства –

51%, каннабиноиды – 48%, психостимуляторы – 40% (Bienvenu O.J. et al., 2011), опиаты – 50% (Yates W.R. et al., 1996).

Биологические факторы – это системы, обеспечивающие жизнедеятельность и развитие заболевания, а также элементы этих систем. Можно выделить несколько уровней организации биологических факторов:

- молекулярный-внутриклеточный;
- нейрохимический (нейромедиатор – нейрохимическая система – взаимодействие нейрохимических систем);
- нейронный (нейрон-нейронная сеть – система нейронов – ядра головного мозга – взаимодействие систем);
- системный (нейрохимические и нейрофизиологические системы – взаимодействие систем – поведенческие акты – память и обучение-мышление – разумная деятельность).
- Биологические факторы существенно влияют на прочие домены и их эффекты и имеют максимальный – до 90% – уровень генетического контроля.

Личностный домен. Личностные факторы в виде особенностей темперамента, характера и специфических черт личности заметны уже в преморбиде будущего больного как проявления предрасположенности. Они непосредственно связаны с биологическими факторами и также имеют значительный уровень генетического контроля – 30–60% (Голиббет В.Е., 2004; Balestri M. et al., 2014), в особенности такие важные для развития болезней зависимости черты личности, как импульсивность и поиск новых ощущений (Голиббет В.Е. и др., 2006). Генетическое влияние на черты личности, характера и темперамента, вероятно, более существенно, чем на риск развития наркологических заболеваний как таковых (Aliev F. et al., 2015), при этом многие генетические системы влияют на формирование личности, прямо и косвенно формируя индивидуальный уровень генетического риска развития болезней зависимости.

Социальный домен. Влияние социальных факторов – особенностей микро- и макросоциального окружения – опосредуется биологическими и личностными факторами, через них осуществляется генетический контроль этого влияния (20–30%) на уровне типов социального функционирования и социальной адаптации. Наблюдается сложное и опосредованное, но при этом значительное, генетическое влияние на индивидуальный характер реакций на стресс (Clarke T.K. et al., 2012) и процессы социализации (Larsen H. et al., 2010; St Pourcain B. et al., 2014), которые в совокупности формируют индивидуальный интегральный паттерн эффек-

та воздействия социальных факторов (Dick D.M. et al., 2012) в механизмах этиопатогенеза заболевания.

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

1.2. Генетический риск

Полезным и адекватным является представление о генетическом риске развития болезней зависимости от ПАВ – вероятности развития заболевания, обусловленной только генетическими причинами (Кибитов А.О., 2012(1); Levey D.F. et al., 2014).

Индивидуальный уровень генетического риска определяется исходными генетическими характеристиками человека – структурой ДНК, формируется при зачатии нового организма и выступает мощным, возможно ведущим, фактором этиопатогенеза заболевания.

Концепция наследственного предрасположения подразумевает “спектральный” характер распределения предрасположенности разной степени в популяции: от минимальной до максимальной. Нет и не может быть лиц как с полным отсутствием предрасположения и нулевым генетическим риском, так и лиц со 100-процентным генетическим риском, фатально идущих к болезни, независимо от своей воли. При этом наибольший уровень генетического риска имеют лица с высокой степенью предрасположенности – наибольшим давлением “генетического груза”, что клинически проявляется в виде семейной отягощенности по данному заболеванию.

Высокий генетический риск закономерно увеличивает и общий (мультифакториальный) риск развития болезней зависимости от ПАВ. Генетический риск является исходным и врожденным (Кибитов А.О., 2012(1)), а его реализация – переход вероятности заболевания в факт заболевания – происходит при совместном действии личностных и социальных факторов как “триггеров” или “модификаторов”.

При высоком уровне генетического риска требуется минимальное воздействие “триггеров”: формирование заболевания “облегчено” и происходит быстро, внешне практически “самопроизвольно”. При невысоком уровне генетического риска, напротив, требуется серьезное совместное воздействие “триггеров” и “модификаторов”, а развитие заболевания идет замедленно, клиническая манифестация может быть столь поздней и малозаметной, что такие больные могут не попадать в поле специалистов. Недавно

получено подтверждение справедливости такого подхода (Salvatore J.E. et al., 2014), а также представлены прямые доказательства влияния социальных факторов на реализацию генетического риска в широкомасштабном популяционном исследовании (Clarke T.K. et al., 2016).

1.3. Наследственные формы

Практически для всех болезней предрасположения (бронхиальная астма, сахарный диабет, гипертоническая болезнь и др.) выявлены наследственные формы со специфическим клиническим профилем или фенотипом – совокупностью клинических признаков, связанных с наследственным фактором и находящихся под генетическим контролем. Обязательным условием выделения наследственных форм является семейная отягощенность – наличие среди кровных родственников большого случая этого же заболевания, своего рода “генетический груз” индивидуума.

Наследственные формы любого заболевания – наиболее тяжелые, быстро прогрессирующие и “злокачественные”, требующие ранней дифференцированной диагностики в целях эффективной, часто специфической и персонифицированной, терапии. Все это в полной мере относится и к наркологическим заболеваниям.

Существование “наследственных” форм болезней зависимости от ПАВ интуитивно признают многие исследователи, что косвенно отражено в известных типологиях алкогольной зависимости С.Р. Cloninger и соавт. (1988) и Т.Ф. Vabor и соавт. (1994). Однако в систематике наркологических заболеваний таких форм не выделяется, клиническая картина “наследственной” зависимости слабо дифференцирована, а семейная отягощенность по наркологическим заболеваниям часто рассматривается вне специфических “наследственных” клинических характеристик заболевания, которые остаются неопределенными.

Имеется и важнейший профилактический аспект проблемы: генетический феномен предрасположенности к болезням зависимости от ПАВ, наблюдаемый в виде семейной отягощенности, диктует необходимость пристального внимания и особого подхода к детям и подросткам из таких семей, а сдерживание проявлений предрасположенности, давления “генетического груза”, может стать оптимальным решением для снижения заболеваемости наркологическими заболеваниями (Кибитов А.О., 2015(2)).

2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНЕЙ ЗАВИСИМОСТИ: ДОФАМИНОВАЯ НЕЙРОМЕДИАТОРНАЯ СИСТЕМА

Дофаминовая (ДА) нейромедиаторная система мозга представлена несколькими скоплениями нейронов, лежащих в основном в области промежуточного и среднего мозга. В промежуточном мозге выделяют четыре подгруппы нейронов (клетки А11–А14), которые иннервируют гипофиз и ряд ядер гипоталамуса. Дофаминовые нейроны среднего мозга формируют унилатеральные восходящие проекции, которые условно подразделяют на четыре функциональные системы: нигростриальную (А9), мезолимбическую (А10), мезокортикальную (А10), тубероинфундибулярную (А12–А14). Часто мезолимбическую и мезокортикальную системы объединяют в единую мезокортиколимбическую систему, которая считается базовым субстратом системы “подкрепления” или “награды” (reward system). Нигростриальная ДА система функционально ответственна за двигательные реакции, в том числе и эмоционально обусловленные. Тубероинфундибулярная ДА система (иннервация гипоталамо-гипофизарной оси) наиболее тесно связана с нейроэндокринными проявлениями как эмоционального статуса, так и, вероятно, зависимости от ПАВ.

Мезокортиколимбическая ДА система является основой системы “награды”, филогенетически древней части мозга, которая формирует эмоциональную окраску мотиваций и обеспечивает позитивно-негативное эмоциональное подкрепление поведения с обратной связью, “принуждая” организм к поведенческим актам для выполнения витальных функций: питания, потребления жидкости и размножения (Valdman A.V. et al., 1982; Lammel S. et al., 2014).

Система “награды” является сложной межсистемной и межфункциональной структурой, ее функция изменяется по мере развития организма, значительно зависит от пола и находится под серьезным генетическим контролем (Lajtha A. et al., 2010; Marballi K. et al., 2016), а также существенно модулируется в процессе социальных отношений также с активным участием генетических систем (Caldú X. et al., 2007; Dick D.M. et al., 2012).

Основу мезолимбической системы составляют вентральная покрышка среднего мозга (ventral tegmental area, VTA) и прилежащее ядро (nucleus accumbens, NAc) как место проекции нейронов покрышки.

ПАВ обладают “подкрепляющими” свойствами: активируя систему подкрепления, вызывают стремление к новым и новым приемам, что и является основой их “наркогенности”, способности вызывать злоупотребление и

зависимость (Шабанов П.Д. и др., 2000; Zvartau E.E. et al., 1978; Nestler E., 1992). В экспериментах с нейронами покрышки мозга показано, что этанол в физиологических концентрациях возбуждает их электрическую активность (Brodie M.S. et al., 1999). Также обнаружено, что животные проявляют выраженное условное избирательное поведение при локальной инъекции опиатов в эти области и осуществляют активное самовведение опиатов. Разрушение нервного пути между этими областями прекращает оба поведенческих эффекта. Подобные же результаты были получены в исследованиях с кокаином и амфетамином (Nestler E., 1992). Кроме того, установлена способность ПАВ (опиатов и психостимуляторов) при однократном приеме повышать экстранейрональный уровень дофамина в НАс и эти эффекты сравнимы с подобным же действием многих других ПАВ (этанол, никотина и тетрагидроканнабинола (марихуаны) (Duman R.S. et al., 1988). Эти факты доказывают важнейшую роль покрышки среднего мозга и НАс в опосредовании “подкрепляющего” действия ПАВ, наряду с другими структурами мезокортиколимбической дофаминовой системы, такими как префронтальная кора (Шабанов П.Д. и др., 2000).

Именно экспериментальные исследования подкрепляющих свойств ПАВ с использованием моделей самовведения и условного предпочтения места (conditioned place preference, CPP) установили важнейшую роль мезокортиколимбической ДА системы как важнейшего нейронального патофизиологического субстрата зависимости от ПАВ с активным вовлечением генетических механизмов (Nestler E.J. et al., 1994), в том числе этанола (Griffiths P.J. et al., 1973; Zvartau E.E., 1982.; Pellegrino S.M. et al., 1992; Brodie M.S. et al., 1999; Ding Z.M. et al., 2015), опиатов (Судаков С.К. и др., 2003; Zvartau E.E. et al., 1986; Nestler E., 1992), кокаина и амфетамина (Zvartau E.E. et al., 1981; Nestler E., 1992).

ДА нейромедиация в мезокортиколимбической системе обеспечивает подкрепляющий эффект как естественных (сахарин, пища), так и химических (ПАВ) стимулов (Lajtha A. et al., 2010; Blum K. et al., 2011), однако паттерны и характеристики активации ДА системы для них различны как в экспериментальных моделях – сахарин, пища и кокаин (Cameron C.M. et al., 2014), этанол (Didone V. et al., 2016), так и в исследованиях на пациентах (Narendran R. et al., 2014; Tomasi D. et al., 2015).

Фактически патологическое влечение к ПАВ, как основной психопатологический механизм болезней зависимости (Альтшулер В.Б., 1994), является своеобразным “паразитом” системы подкрепления, использующим мощные механизмы этой системы для собственного развития и под-

держания. С развитием зависимости витальные потребности организма уступают место потребности в новых приемах ПАВ, что хорошо известно в клинике наркологических заболеваний (Кибитов А.О., Анохина И.П., 2016). Имеются прямые экспериментальные доказательства “конкурирующего” влияния подкрепляющего эффекта ПАВ на поведение, связанное с размножением (Pitchers K.K. et al., 2014) и пищей (Lajtha A. et al., 2010), а также такого естественного стимула, как сахарин (Freet C.S. et al., 2013).

Ярко иллюстрирует “паразитирующий характер” болезней зависимости такой вариант нехимических или поведенческих аддикций, как “пищевая зависимость”. Ее клиническая форма – “синдром приступообразного переедания” (binge eating disorder, BED) – имеет все клинические характеристики болезни зависимости, где патологическая активность системы награды возникает не в результате воздействия химического агента – ПАВ, а вследствие нарушения физиологических систем восприятия наиболее естественного стимула – пищи (Кибитов А.О., Мазо Г.Э., 2016).

Дополнительную и модулирующую роль в функционировании системы “награды” в тесной связи с ДА нейромедиаторной системой играют эндогенные опиоидная (Valdman A.V. et al., 1982; Zvartau E.E. et al., 1986; Kuzmin A.V. et al., 1997; Femenia T. et al., 2012) и каннабиноидная (Wiebelhaus J.M. et al., 2015) системы, системы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) (Tabakoff B., Hoffman P.L., 2013) и глутамата (Bespalov A., Zvartau E., 1997; Doyle S.E. et al., 2014), а также ряд нейротрофических факторов, прежде всего BDNF (Перегуд Д.И. и др., 2016(1); Перегуд Д.И. и др., 2016(2); Shen Y.L. et al., 2014).

Большое значение в рамках этиопатогенеза болезней зависимости имеет взаимодействие ДА нейромедиации в мезокортиколимбической системе с нейроэндокринной системой, в частности, с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГПН) осью (Шабанов П.Д. и др., 2003(1); Armario A., 2010; Stephens M.A., Wand G., 2012; Burke A.R., Miczek K.A., 2014). Отмечается важная роль систем адренокортикотропного гормона и глюкокортикоидов (Stephens M.A., Wand G., 2012), в частности кортизола (Lovallo W.R., 2006) и кортикотропин-релизинг фактора (Kaur S. et al., 2012), особенно важных при изучении влияния стресса и социальных факторов на развитие болезней зависимости от ПАВ (Caldú X. et al., 2007) при серьезном влиянии ДА системы (Шабанов П.Д. и др., 2003(2); Burke A.R., Miczek K.A., 2014).

Имеется высокий уровень генетического контроля систем стрессорного реагирования (Шабанов П.Д. и др., 2003(2)). Предположительно

стрессорные воздействия в раннем подростковом возрасте, связанные с употреблением ПАВ и зависимостью, могут нарушать финальное созревание ДА системы через систему регуляции, опосредованную ДА рецепторами 2 типа (DRD2), возможно задействуя нейроэндокринные механизмы регуляции с вовлечением глюкокортикоидов (Шабанов П.Д. и др., 2002; Burke A.R., Miczek K.A., 2014). Ауторецепторы DRD2 играют ключевую роль в организации работы и функциональной активности ДА нейромедиации (Le Foll B. et al., 2009; Ford C.P., 2014), в том числе и в механизмах системы “награды” (Haghparast A. et al., 2013) и регулируют всю систему катехоламинов через CREB и ген фермента тирозингидроксилазы TH (Onali P. et al., 1992).

Многочисленные исследования нейрохимических и электрофизиологических механизмов зависимости от ПАВ убедительно доказывают ведущую роль дофаминовой нейротрансмисмиттерной системы. Значительные сдвиги в метаболизме катехоламинов, особенно ДА, выявлены в лимбической системе мозга экспериментальных животных (Yamanaka Y., Egashira T., 1982; Brock J.W. et al., 1990; Beitner-Johnson D.B. et al., 1991). Результаты исследования уровней ДА и его метаболитов в плазме крови больных алкогольной зависимостью также обнаружили стойкие, специфичные изменения обмена ДА и активности ферментов биосинтеза и деградации ДА (Анохина И.П. и др., 1988, 1997, 2001). Кроме того, некоторые терапевтические схемы, направленные на снижение патологического влечения к алкоголю, приводят к выявляемым изменениям показателей обмена ДА в плазме крови пациентов (Анохина И.П. и др., 1990; Mallet J. et al., 1994). Все это обусловило особый интерес к дофамину как к нейромедиатору, активно вовлеченному в нейрохимические механизмы формирования и поддержания зависимости от ПАВ.

Согласно дофаминовой гипотезе патогенеза зависимости от ПАВ, разработанной первично для алкогольной зависимости (Анохина И.П., 1988, 1997, 2001), нейрохимической основой патогенеза болезни зависимости является повышение уровня метаболизма дофамина в структурах мозга, функционально связанных с системой подкрепления. Разовое потребление ПАВ, например, алкоголя, приводит к значительному повышению концентрации свободного дофамина. Хронический прием алкоголя приводит к фактическому функциональному истощению ДА системы. Если обычно острый прием алкоголя вызывает подъем концентрации ДА, то в этом функциональном состоянии алкоголь наоборот снижает концентрацию ДА. При длительном злоупотреблении алкоголем функциональная

активация дофаминовой нейротрансмиссивной системы посредством различных механизмов ведет к формированию нового, более высокого уровня активности ДА системы и ускорению метаболического кругооборота ДА. Происходит разбалансировка систем синтеза и утилизации нейромедиатора, когда избыток ДА становится постоянным.

Большинство авторов (Анохина И.П., 1988, 1997; George F.R., Goldberg S.R., 1989; Thakker D.R., Standifer K.M., 2002) говорят о том, что при длительном злоупотреблении ПАВ активация дофаминовой системы происходит за счет таких механизмов, как снижение обратного захвата нейромедиатора, усиление его выброса, повышение расхода резервного пула в синаптических везикулах.

Обобщая, можно говорить о возникновении “порочного круга” метаболизма дофамина в мезолимбической системе подкрепления мозга, возникающего при злоупотреблении алкоголем. Это новое функциональное состояние ДА системы уже не зависит от приема ПАВ и обладает способностью к длительному существованию. Вероятно, это состояние и является биологическим проявлением сформированной зависимости от ПАВ.

Ситуация длительной ремиссии, казалось бы, предполагает угасание этого “порочного” круга и восстановление исходных нейрохимических параметров. Однако частое присутствие в ремиссии весьма выраженного влечения к ПАВ, явлений “сухого опьянения”, выраженных эмоциональных сдвигов (Портнов А.А., Пятницкая И.Н., 1973), заставляет предполагать продолжающееся существование нейрохимического дефекта, исключительно стойкого и выраженного. С биологической точки зрения этот процесс можно описать как результат установления нового метаболического уровня в рамках нейротрансмиссивной системы, не являющегося для организма чуждым, удовлетворяющего неким индивидуальным нейрохимическим особенностям, присутствовавшим еще до болезни. Иначе говоря, при отсутствии ПАВ не только не происходит угасания патофизиологического “порочного круга”, напротив, саморегуляция организма направлена на воссоздание этого круга (Кибитов А.О., 2011).

Логично предположить, что возможно выявление биохимических изменений, приводящих к формированию подобного состояния. Однако на сегодняшний день стало понятно, что активация дофаминовой системы мозга в состоянии развитой зависимости от ПАВ не сопровождается, как ожидалось, изменениями измеряемой *in vitro* или *in vivo* относительной активности ведущих ферментных систем. До сих пор не удалось выявить механизмы долговременных нарушений нейромедиаторных си-

стем при зависимости от ПАВ (Nestler E.J et al., 1992). Многочисленные исследования активности ферментов синтеза моноаминов (тирозин-гидроксилаза, дофа-декарбо-ксилаза, дофамин-бета-гидроксилаза, фенилэтаноламин-N-метилтрансфераза) и их катаболизма (МАО, катехол-О-метилтрансфераза) не выявили значительных сдвигов активности этих ферментов в мозге животных или плазме крови пациентов при остром, субхроническом или хроническом потреблении ПАВ (Griffiths P.J. et al., 1973; Svensson T.H. et al., 1980; Topel H., 1985). В то же время ферментные системы моноаминового метаболизма не могут не затрагиваться при становлении нового уровня функционирования дофаминовой нейромедиаторной системы, который обнаруживается при сформированной зависимости от ПАВ (Tabakoff B. et al., 1985).

Открытие опиатных рецепторов вызвало активное изучение возможности того, что опиатная зависимость может опосредоваться через эти рецепторы. Однако за десятилетия исследований не было выявлено значительных изменений ни в количестве, ни в аффинности опиатных рецепторов в условиях опиатной зависимости. Изменения уровней эндогенных опиоидных пептидов (эндорфины, энкефалины) также не могли объяснить важнейших аспектов зависимости от опиатов. С другой стороны, было обнаружено, что кокаин и другие психостимуляторы при однократном приеме ингибируют обратный захват или стимулируют выброс моноаминов, и прежде всего дофамина, в нейронах мозга.

Исследования последних 30 лет были связаны с повышенным вниманием к пострецепторным механизмам. Большинство типов нейромедиаторных рецепторов, представленных в мозге, выполняют свою физиологическую роль посредством сложного каскада внутриклеточных мессенджеров. Это, прежде всего, G-белки, соединяющие рецептор с внутриклеточной эффекторной системой. Сама эффекторная система, включающая вторичные мессенджеры, протеинкиназы, протеинфосфатазы и фосфопротеины, а также третичные мессенджеры в виде разнообразных транскрипционных факторов, способных связываться с ДНК и регулирующих процесс транскрипции, обеспечивает передачу эффекта ПАВ на уровень нуклеарных процессов (Guitart X., Nestler E.J. et al., 1993). Регуляция этих внутриклеточных систем опосредует воздействие ПАВ на различные стороны функционирования нейрона, в первую очередь – на экспрессию генов (Wilke N. et al., 1994).

Высказывалось обоснованное предположение, что способность ПАВ влиять на экспрессию генов во многом обуславливает их подкрепляющие

эффекты (Nestler E.J., 1992; Pandey S.C., 1998). Тот факт, что многие симптомы и признаки зависимости от ПАВ развиваются постепенно и прогрессивно в ответ на продолжающийся прием ПАВ и могут существовать длительное время после прекращения их приема, приводит к выводу об изменениях в системах долговременной регуляции ферментативных систем, прежде всего экспрессии генов, как характерной черте зависимости от ПАВ (Nestler E.J. et al., 1992; Hooks M.S. et al., 1994).

Таким образом, данные биохимических и рецепторных исследований однозначно указывают на генетическую природу изменений функционирования ДА системы в процессе развития, становления и поддержания болезни зависимости от ПАВ. Недавно получены неопровержимые доказательства важнейшей роли ДА в системе “награды” (Leyton M. et al., 2014), в том числе на уровне отдельных ДА нейронов (Shnitko T.A. et al., 2014). Современные исследования с использованием оптогенетических технологий с применением генетически-кодированных белков, активируемых световым излучением, подтверждают вовлечение ДА нейронов мезокортико-лимбической системы в механизмы вознаграждения (Nieh E.H. et al., 2013). В частности, удалось показать влияние ДА нейромедиации в мезокортико-лимбической системе на уровень потребления этанола в режиме прерывистого самовведения, имитирующего паттерн употребления алкоголя пациентами с алкогольной зависимостью (Bass C.E. et al., 2013).

Очевидно, что гены, контролирующие ДА систему, являются наиболее важными в патогенетическом плане для болезней зависимости от любого вида ПАВ и прочих видов аддикций (Dreher J.C. et al., 2009). Фармакогенетические подходы к оценке эффективности терапии химической аддикции также значительный вклад генов, контролирующих ДА нейромедиацию (Кибитов А.О., Крупицкий Е.М. и др., 2016; Patriquin M.A. et al., 2015).

Несмотря на очевидный факт множественного генетического эффекта на риск развития болезней зависимости от ПАВ, патогенетический подход к выбору генов-кандидатов остается важнейшим методом анализа (Dreher J.C. et al., 2009; Spence J.P. et al., 2009; Bhaskar L.V. et al., 2014), даже с учетом как сложной организации генома (Hall F.S. et al., 2013), так и комплексного характера нейрональных процессов, лежащих в основе заболевания. Корректный и обоснованный выбор таких генов, их систем или ансамблей возможен с помощью экспериментального подхода (Treadwell J.A., 2006; Spence J.P. et al., 2009; Crabbe J.C. et al., 2010; Reilly M.T. et al., 2012).

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ БОЛЕЗНЕЙ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ: ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ И КЛИНИЧЕСКАЯ АДЕКВАТНОСТЬ

Важнейшим приоритетом экспериментального подхода, в том числе и генетических экспериментальных моделей, является тот неоспоримый факт, что все первичные данные и гипотезы об этиологии и патогенезе болезней зависимости от ПАВ получены именно в результате разработки и изучения адекватных экспериментальных моделей (Crabbe J.C., 2014). Высокий уровень межиндивидуальной вариабельности в экспериментальных моделях болезней зависимости от ПАВ (Ellenbroek B.A. et al., 2005) также подтверждает несомненную генетическую основу заболевания.

Генетические экспериментальные модели позволяют выявить проявления генетической основы заболевания – генетические механизмы биологической предрасположенности и наиболее валидные гены-кандидаты для дальнейших биомедицинских молекулярно-генетических исследований человека.

В отличие от большинства психических заболеваний, при которых экспериментальные модели неоднозначны и сложны для интерпретации (Hitzemann R., 2000), возможности экспериментального моделирования болезней зависимости от ПАВ и анализа генетического влияния на их развитие (Treadwell J.A., 2006; Buck K.J. et al., 2012) и клинические проявления (Reilly M.T. et al., 2012; Barkley-Levenson A.M. et al., 2012) достаточно широки и не вызывают сомнений.

Очевидно, что имеется ряд ограничений, связанных с трудностями адекватного моделирования таких “антропоморфных” проявлений заболевания, как влечение и срыв (Rodd Z.A. et al., 2004). Существуют и трудности анализа поведенческих признаков, связанных с болезнями зависимости от ПАВ в разных вариантах генетических моделей (Ehlers C.L. et al., 2010) и серьезные ограничения в процессе “трансляции” результатов моделирования в клиническую реальность (Heilig M. et al., 2016).

Генетические экспериментальные модели дают возможность оценивать и анализировать широкие спектры как “генотипов” заболевания, так и “фенотипических” признаков (Crabbe J.C., 2014). Необходимо отметить, что в современной литературе под фенотипами часто понимают разнообразные признаки (поведенческие, клинические, социальные, когнитивные) в контексте генетических исследований, хотя в строгом смысле фе-

нотипом можно назвать только те признаки, связь которых с генетическим влиянием доказана.

3.1. Экспериментальные фенотипы

Среди разнообразных экспериментальных поведенческих “фенотипов” можно выделить:

- 1) реакцию на ПАВ (чувствительность к ПАВ, оперантное поведение поиска ПАВ);
- 2) проявления зависимости от ПАВ (выбор и поиск ПАВ, развитие поведенческих проявлений зависимости, подкрепляющие эффекты ПАВ, синдром отмены);
- 3) признаки, варианты проявлений которых могут увеличивать риск развития зависимости, например “рискованное поведение” (Ashenhurst J.R. et al., 2012), потребление ПАВ в подростковом возрасте (Coleman L.G.Jr. et al., 2011), депрессивноподобное поведение, связанное с селекцией по объему потребляемого алкоголя (Can A. et al., 2012), а также эффекты различных паттернов потребления ПАВ и их дозировок в зависимости от генетического влияния (Martinetti M.P. et al., 2006).

Анализ генетического влияния на уровень риска развития болезней зависимости от ПАВ сложен как в силу комплексного характера заболевания и его динамических характеристик, так и очевидно различного генетического контроля его разных клинических проявлений. Показано, что диагностические категории, например, в рамках DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders – Руководство по диагностике и статистике психических расстройств), сами по себе имеют различные по силе, времени и характеру проявлений генетические компоненты (Kendler K.S. et al., 2012). Так, показано, что в экспериментальных моделях генетическое влияние на механизмы подкрепляющего эффекта ПАВ не связано с генетическим влиянием на механизмы формирования поведенческих коррелятов “срыва” (Quintanilla M.E. et al., 2012).

Важным остается вопрос о том, являются ли генетические системы, связанные с поведенческими характеристиками предпочтения ПАВ или тяжестью синдрома отмены у экспериментальных животных теми же самими, что определяют клинические признаки зависимости от ПАВ у пациентов? Результаты генетического картирования с использованием методик выявления локусов количественных признаков (quantitative trait locus, QTL) показывают, что хотя соответствие генетических локусов на хромосомах человека и экспериментальных животных очень близкое, сами феноти-

пические признаки не всегда совпадают, например, генетический локус, связанный у мышей с предпочтением алкоголя, у человека оказался связанным с тяжестью зависимости и тяжестью синдрома отмены алкоголя (COA) (Ehlers C.L. et al., 2010).

Имеется также возможность, хорошо осознаваемая с клинической точки зрения, что поведенческие признаки в экспериментальных моделях не отражают многие аспекты заболевания у человека и могут быть проявлением совершенно других биологических и генетических процессов, нежели клинические симптомы (Ripley T.L. et al., 2011).

Понятие “клинического фенотипа” удобно и адекватно в отношении выделения тех клинических симптомов и признаков, которые связаны с генетическим влиянием – прежде всего с семейной отягощенностью пациента по изучаемому заболеванию (Кибитов А.О., 2015(1)). Имеется определенный консенсус в отношении ряда характеристик клинического фенотипа, которые могут быть измерены количественно как у человека, так и у животных и хорошо описаны в рамках экспериментальных моделей: тяжесть синдрома отмены, чувствительность к “вознаграждающему эффекту ПАВ” (sensitivity to rewards), импульсивность и неконтролируемое потребление алкоголя (Barkley-Levenson A.M. et al., 2012; Hirth N. et al., 2016).

В зарубежных исследованиях диагностика болезней зависимости (например, алкогольной зависимости) происходит на основе механистической системы дискретных критериев согласно DSM-IV: диагноз выставляется при наличии трех или более симптомов из семи по списку. Как результат, практически все исследования на пациентах формируют выборки по этим симптомам (критериям) и полученные результаты часто имеют отношение к разным симптомам. Попытки оценить генетическое влияние на риск развития болезней зависимости также апеллируют к симптоматической системе диагностики. Выборки участников исследования часто оказываются гетерогенными, что порождает разночтения и невозможность сравнения результатов (Кибитов А.О., 2015(1)).

Применение этого же подхода к экспериментальной генетике обуславливает вопрос о том, какие именно критерии (симптомы) можно моделировать на животных и каково генетическое влияние на каждый из них и на риск заболевания в целом (Crabbe J.C. et al., 2013). Возможно, что эти вопросы можно прояснить путем анализа клинических фенотипов заболевания, установив связь тех или иных симптомов с семейной отягощенностью – если эта связь имеется и она значительна, то именно эти

симптомы контролируются генетически и являются истинными элементами клинического фенотипа (Кибитов А.О., Анохина И.П., 2016).

Прочие же симптомы либо не имеют генетического контроля, либо испытывают генетическое влияние в рамках совершенно других процессов и от других генетических факторов (генов, их систем и ансамблей), например, систем, отвечающих за физиологическую толерантность к ПАВ, систем биотрансформации, судорожной готовности, иммунной системы и проч.

Хотя за более чем 50 лет использования экспериментальных генетических моделей зависимости от ПАВ, в частности от алкоголя, показано значительное генетическое влияние на “предпочтение” алкоголя и соответствующие экспериментальные фенотипы, возможности моделирования ограничены только некоторыми чертами заболевания (Crabbe J.C. et al., 2010) и комплексная оценка влияния генетических факторов на клинические характеристики или клинические фенотипы объективно затруднена (Blednov Y.A. et al., 2012).

С учетом крайней сложности самой проблемы фенотипов болезней зависимости данные факты не могут быть препятствием к дальнейшим исследованиям и комплексное изучение генетической основы поведенческих коррелятов болезней зависимости у животных является оптимальным и, возможно, единственным способом выявить генетические системы, определяющие уровень индивидуального генетического риска развития зависимости от ПАВ. Такие модели используются, хотя и меньше, чем стандартные поведенческие, в фармакогенетических исследованиях для выявления генетических факторов, которые могут быть важны при оценке эффективности фармакотерапии, особенно в рамках анализа фармакодинамики препаратов. В то же время эффекты препаратов у животных могут не отражать всего спектра эффектов у человека, прежде всего в силу несовершенства самих генетических моделей (Ripley T.L. et al., 2011), часто не отражающих клинических свойств заболевания.

Экспериментальный подход использует три уровня анализа, различных по соотношению условных “фенотипа” и “генотипа” предрасположенности к болезням зависимости от ПАВ. Основные результаты получены на экспериментальных моделях зависимости от алкоголя (Анохина И.П. и др., 2003; Pautassi R.M. et al., 2010; Tabakoff B., Hoffman P.L., 2013), ряд данных удалось подтвердить в экспериментах с другими ПАВ (Barkley-Levenson A.M. et al., 2012; Buck K.J. et al., 2012). Важно, что во всех экспериментальных генетических моделях болезней зависимости от ПАВ

наиболее интересные и воспроизводимые результаты связаны с изменениями ДА нейромедиации, что подчеркивает важнейшую роль генов, ее контролирующих в формировании генетического риска развития болезненной зависимости от ПАВ.

3.2. Анализ фенотипа: “предпочитающие” и “отвергающие” ПАВ животные

Наиболее ранний подход на условно “популяционном” уровне выражается в моделировании ситуации длительного злоупотребления алкоголем на достаточно большой группе животных (“дикая популяция”), после чего проводится тестирование уровня потребления алкоголя в условиях свободного выбора между алкоголем и водой (two bottle choice).

Многочисленные исследования показали, что различные виды животных (мыши, крысы, обезьяны, мини-свины) в условиях свободного доступа к ПАВ разделяются на три группы: “предпочитающие” алкоголь с высоким уровнем добровольного потребления (11–15% популяции), “отвергающие” алкоголь с низким уровнем или полным отказом от потребления (15–20%) и с умеренным потреблением ПАВ (остальная часть).

Такое распределение условного “фенотипа” – количественного признака, связанного с потреблением алкоголя, служит явным и прямым доказательством генетической природы болезней зависимости от ПАВ. Важно, что подобная схема отбора, но проведенная в условиях измененной “среды” (низкой температуры, нарушенного режима освещенности, бедности рациона, субстрессорных воздействий) демонстрирует “миграцию” животных из группы умеренного потребления в две крайние группы, что подтверждает как роль стрессорной реактивности в формировании болезней зависимости от ПАВ, так и гипотезу о модификаторах и триггерах генетического риска (Кибитов А.О., Анохина И.П., 2016): животные, имеющие средний уровень генетического риска, могут демонстрировать признаки “заболевания” при существенном давлении внешних стрессоров.

Несмотря на значительные различия в методиках отбора животных и сроках принудительного потребления алкоголя, этот подход обладает несомненными практическими достоинствами: может быть использован в любой лаборатории, для любых экспериментальных задач и на любой, достаточной для статистического анализа, группе животных. Отбор на предпочтение ПАВ, исходно разработанный для этанола, прост и позволяет с минимальными затратами выявить в любой, достаточно большой популяции

животных группу с наибольшей генетически обусловленной склонностью к потреблению ПАВ.

В силу идентичных условий содержания, питания и потребления алкоголя, животные, предпочитающие алкоголь воде, могут считаться условно “зависимыми” от алкоголя. Предполагается, что именно эта группа животных имеет врожденную предрасположенность к формированию зависимости (Анохина И.П. и др., 2003; Анохина И.П., 2013) или высокий уровень генетического риска развития заболевания (Кибитов А.О., Анохина И.П., 2016). Имеются данные о различиях в морфологической структуре мозга животных с разным уровнем предпочтения алкоголя (Ахмадеев А.В. и др., 2014).

Этот подход имеет высокий уровень близости к реальной ситуации в популяции и выделение индивидуумов с высоким генетическим риском развития болезней зависимости от ПАВ базируется именно на данных этого подхода. В то же время очевидно, что парадигма принудительного потребления ПАВ, особенно в экспериментальной ситуации безвыходности, когда раствор этанола является для животного единственным источником жидкости, не может адекватно отражать реальность и результаты такого подхода следует интерпретировать с большой осторожностью.

Критика данного подхода часто связана с возможностью генетического влияния не на систему “награды”, а на системы метаболизма этанола (метаболическая гипотеза), когда некоторые животные не потребляют этанол по причинам его непереносимости и серьезных токсических эффектов. Однако серьезным аргументом в пользу генетического контроля именно системы “награды” являются факты подобного же распределения животных при тестировании на потребление других ПАВ совершенно иной химической природы. Подобным же образом возможно выявление животных, различных по первичному локомоторному эффекту кокаина (“низких” и “высоких” респондеров на кокаин), которые затем различаются и по объему потребления кокаина в моделях самовведения, причем “низкие респондеры” потребляют больше кокаина (Simmons D.L. et al., 2013).

Дофаминовая гипотеза универсальна, ориентирована на патогенез зависимости от любых видов ПАВ и наиболее адекватно объясняет собственно феномен зависимости, тогда как метаболическая гипотеза в основном ориентирована на понятие “толерантности” к алкоголю и не может быть адаптирована к зависимости от других видов ПАВ с иными путями метаболизма и биотрансформации.

Крайне важно, что уровень потребления ПАВ удастся закрепить в процессе селекции как наследуемый признак, что является прямым доказательством генетического характера склонности к потреблению ПАВ (Lederle L. et al., 2011) и активно используется на следующем уровне генетического анализа при использовании инбредных линий животных.

3.3. Наследование фенотипа и идентичный генотип: инбредные линии

Селекционный отбор путем близкородственного скрещивания животных дает возможность получения чистых (инбредных) генетических линий с идентичным генотипом, изначально обладающих определенными врожденными характеристиками по отношению к ПАВ: высоким или низким уровнем потребления, различной чувствительностью и толерантностью, а также тяжестью проявлений синдрома отмены (Chen G. et al., 2009).

Характеристики могут отражать как мотивационные особенности животных (предпочтение, отвержение или избегание ПАВ), так и физиологические (длительность наркотического сна, “функциональная толерантность”, уровень локомоторной активности в ответ на ПАВ) (Meyer P.J. et al., 2009; Crabbe J.C., 2014), при этом важное значение имеет корректная оценка самих характеристик и их интерпретация при анализе генетического влияния (Crabbe J.C. et al., 2005).

Использование инбредных линий животных имеет важнейшее преимущество – их интактность по отношению к ПАВ, что позволяет выявлять собственно врожденные особенности реакции этих животных на ПАВ. Как правило, выводятся и изучаются пары инбредных линий экспериментальных животных с противоположными (крайними, полярными) проявлениями признаков, отражающих тот или иной сегмент из широкого спектра эффектов воздействия ПАВ.

Инбредные линии представляют собой удобный экспериментальный объект для выяснения механизмов генетического контроля этих признаков с имеющимися существенными различиями в уровне функционирования как всей моноаминергической системы, так и отдельных ее звеньев (Tabakoff B., Hoffman P.L., 2013). Так, генетический анализ трех инбредных линий выявил близкие хромосомные локусы, связанные с психомоторной активацией в ответ на разные виды ПАВ: морфин, этанол и кокаин (Gill K.J., Boyle A.E., 2008).

Использование инбредных линий дает возможности для анализа генетического влияния на поведенческие, нейробиологические и молекуляр-

ные процессы формирования болезней зависимости от ПАВ, однако возможности моделирования многих проявлений заболевания объективно ограничены (Froehlich J.C., 2010).

Важнейшее ограничение связано с самим принципом отбора (селекции) животных по отдельным поведенческим коррелятам дискретных признаков, каждый из которых связан с заболеванием у человека, но не отражает всей сложности клинического фенотипа: чувствительности к ПАВ и подкрепления ПАВ, толерантности, собственно зависимости и синдрома отмены (Crabbe J.C., 2014).

Дополнительную сложность генетическим моделям с использованием инбредных линий придает принцип “поведенческого отбора” по столь чувствительным и нестабильным параметрам, что они часто различаются у генетически идентичных животных одних и тех же пар инбредных линий в разных лабораториях, даже при условии полной стандартизации условий содержания и экспериментальных схем (Crabbe J.C. et al., 1999). С другой стороны, сама процедура селекции и особенно длительного поддержания инбредных линий, многим из которых уже более 40 лет, может приводить к тому, что даже животные одной линии, поддерживаемые в разных условиях, могут существенно различаться по показателям функционирования ДА системы и эффектам ПАВ (Sparks L.M. et al., 2014).

Предпочтение ПАВ. Селекция линий с разным “предпочтением” алкоголя – предпочитающие алкоголь (alcohol preferring, P) и не предпочитающие (alcohol nonpreferring, NP), первично основанная на разных объемах добровольного потребления алкоголя беспородными крысами Вистар (Spence J.P. et al., 2009), позволила сформировать модель “влечение к алкоголю”. P крысы в сравнении с NP демонстрируют выраженный подкрепляющий эффект малых доз алкоголя, сниженную аверсивную реакцию на средние и большие дозы алкоголя и ускоренно формируют толерантность к алкоголю, которая выявляется существенно дольше. Все эти свойства приводят к значительно большему потреблению алкоголя P крысами и моделируют ситуацию злоупотребления алкоголем в больших объемах у человека, но слабо отражают механизмы зависимости от алкоголя (Froehlich J.C., 2010). Показана также повышенная чувствительность крыс линии P к подкрепляющему эффекту кокаина в модели самовведения (Katner S.N. et al., 2011).

Различия в объемах потребления этанола в парадигме свободного выбора с ограниченным доступом (1 час в день) между линиями P и NP проявляются на минимальных концентрациях этанола, начиная с 1,8%, а