

Сочетанное влияние генетических факторов и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью на развитие зависимости от синтетических каннабиноидов

© А.Э. ГАРЕЕВА^{1,2}, Р.Р. ШАРАФИЕВ¹, Э.А. АХМЕТОВА¹, Т.Р. НАСИБУЛЛИН², З.Р. ФАХУРТДИНОВА³, В.Л. ЮЛДАШЕВ¹, А.Р. АСАДУЛЛИН¹

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия;

²Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, Россия;

³Башкирский государственный университет, Уфа, Россия

Резюме

Цель исследования. Создание комплексной модели оценки индивидуального риска развития зависимости от синтетических каннабиноидов, учитывающей сочетанное влияние факторов генетической предрасположенности и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ).

Материал и методы. Обследовали 146 подростков мужского пола, употреблявших синтетические каннабиноиды, и 136 здоровых (контроль). При генетическом исследовании учитывали случаи сочетания указанной зависимости и СДВГ. Определяли ДНК и шесть полиморфных локусов генов дофаминергической и серотонинергической систем; для анализа результатов применяли ряд специальных статистических методов.

Результаты и заключение. Полученные данные подтверждают важную роль дофаминергической и серотонинергической систем в патогенезе зависимости от психоактивных веществ и значимость изменений в нуклеотидных последовательностях генов *DRD2*, *SLC6A3*, *HTR2A* в развитии зависимости от синтетических каннабиноидов у лиц с СДВГ.

Ключевые слова: полиморфные локусы, гены, зависимость от психоактивных веществ, синтетических каннабиноидов, синдром гиперактивности с дефицитом внимания.

Информация об авторах:

Гареева А.Э. — <https://orcid.org/0000-0003-0254-3917>; e-mail: annagareeva@yandex.ru

Шарафиев Р.Р. — <https://orcid.org/0000-0001-7038-5741>; e-mail: doctor_sharafiev@mail.ru

Ахметова Э.А. — <https://orcid.org/0000-0003-4053-6232>; e-mail: aea1202@yandex.ru

Насибуллин Т.Р. — <https://orcid.org/0000-0001-8823-8678>; e-mail: nasibullintr@yandex.ru

Фохуртдинова З.Р. — <https://orcid.org/0000-0002-8379-2036>; e-mail: zarina-malina1995@mail.ru

Юлдашев В.Л. — <https://orcid.org/0000-0001-7148-4485>; e-mail: uvlprof@gmail.com

Асадуллин А.Р. — <https://orcid.org/0000-0001-7148-4485>; e-mail: droar@yandex.ru

Как цитировать:

Гареева А.Э., Шарафиев Р.Р., Ахметова Э.А., Насибуллин Т.Р., Фохуртдинова З.Р., Юлдашев В.Л., Асадуллин А.Р. Сочетанное влияние генетических факторов и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью на развитие зависимости от синтетических каннабиноидов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(2):15-21. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012002115>

The combined effect of genetic factors and attention deficit hyperactivity disorder on the development of dependence on synthetic cannabinoids

© A.E. GAREEVA^{1,2}, R.R. SHARAFIEV¹, E.A. AKHMETOVA¹, T.R. NASIBULLIN², Z.R. FAKHURTDINOVA³, V.L. YULDASHEV¹, A.R. ASADULLIN¹

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia;

³Bashkir State University, Ufa, Russia

Abstract

Objective. To develop a model of assessment of individual risk of dependence on synthetic cannabinoids based on genetic factors and diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).

Material and methods. The study included 146 male adolescents using synthetic cannabinoids and 136 healthy people. The genetic study considered the combination of dependence on synthetic cannabinoids and ADHD. Six polymorphisms in the genes of dopaminergic and serotonergic systems were genotyped.

Автор, ответственный за переписку: Гареева Анна Эмировна — e-mail: annagareeva@yandex.ru

Corresponding author: Gareeva A.E. — e-mail: annagareeva@yandex.ru

Results and conclusion. In general, the results of this work confirm the important role of the dopaminergic and serotonergic systems in the pathogenesis of substance use disorders, and the significance of changes in the nucleotide sequences of *DRD2*, *SLC6A3*, *HTR2A* genes in the development of dependence on synthetic cannabinoids with ADHD.

Keywords: polymorphisms, genes, dependence on psychoactive substances, synthetic cannabinoids, attention deficit hyperactivity disorder.

Information about the authors:

Gareeva A.E. — <https://orcid.org/0000-0003-0254-3917>; e-mail: annagareeva@yandex.ru
Sharafiev R.R. — <https://orcid.org/0000-0001-7038-5741>; e-mail: doctor_sharafiev@mail.ru
Akhmetova E.A. — <https://orcid.org/0000-0003-4053-6232>; e-mail: aea1202@yandex.ru
Nasibullin T.R. — <https://orcid.org/0000-0001-8823-8678>; e-mail: nasibullintr@yandex.ru
Fakhurtdinova Z.R. — <https://orcid.org/0000-0002-8379-2036>; e-mail: zarina-malina1995@mail.ru
Yuldashev V.L. — <https://orcid.org/0000-0001-7148-4485>; e-mail: uvlprof@gmail.com
Asadullin A.R. — <https://orcid.org/0000-0001-7148-4485>; e-mail: droar@yandex.ru

To cite this article:

Gareeva AE, Sharafiev RR, Akhmetova EA, Nasibullin TR, Fakhurtdinova ZR, Yuldashev VL, Asadullin AR. The combined effect of genetic factors and attention deficit hyperactivity disorder on the development of dependence on synthetic cannabinoids. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(2):15-21. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012002115>

Результаты ряда исследований показали, что при синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) повышен риск развития зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) и никотина [1], а распространенность этого синдрома значительно выше среди зависимых от ПАВ по сравнению с общей популяцией [1]. Была отмечена также высокая наследуемость СДВГ (от 0,71 до 0,73) и накопление случаев зависимости от ПАВ в семьях. Кроме того, известно, что риск развития зависимости от ПАВ выше у родственников пробандов с СДВГ по сравнению с родственниками здоровых [1].

Перекрест между СДВГ и зависимостью от ПАВ может быть опосредован их общей генетической основой [2]. Но до сих пор остается неясным, какой патогенетический механизм лежит в основе этого перекреста. Целый ряд нейробиологических патогенетических путей вовлечен как в развитие СДВГ, так и в развитие зависимости от ПАВ, включая дофаминергическую и серотонинергическую системы.

Изменения функционирования дофаминергической системы головного мозга играют значимую роль в развитии зависимости от ПАВ. Установлено, что их прием приводит к увеличению внеклеточного дофамина преимущественно в вентральном стриатуме [1]. Хроническое употребление ПАВ приводит к изменению процессов нейроадаптации и дефициту системы вознаграждения дофаминергической системы (например, сниженная доступность рецептора *DRD2*), которую считают отличительным признаком аддикции [1, 3]. Кроме того, снижено функционирование механизма ингибирования контроля дофамина (в основном опосредовано префронтальной корой), также участвующего в патогенезе зависимости от ПАВ и никотиновой зависимости [3]. Препаратами первого выбора в терапии СДВГ являются стимуляторы, которые, по предположению, нормализуют функционирование дофамина лобно-стриатомозжечковых связей [4]. Эти исследования дают основание считать, что изменения в работе генов дофаминергической системы могут опосредовать риск развития зависимости от ПАВ и никотина у больных с СДВГ.

Как говорилось выше, серотонинергическая система также вовлечена в патогенез СДВГ и зависимости от ПАВ [5, 6]. Серотониновые ядра шва среднего мозга проециру-

ются в стриатум, модулируя систему вознаграждения дофамина [5]. Прием алкоголя и никотина коррелирует с активацией серотонинергической системы. Действительно, антагонисты серотонина являются эффективными в терапии алкоголизма [1, 5]. Таким образом, гены, влияющие на функционирование серотонинергической системы, могут быть вовлечены в перекрест или коморбидность между зависимостью от ПАВ и СДВГ.

Генетическая основа сложных заболеваний, таких как СДВГ и зависимость от ПАВ, считается многофакторной, с участием множества полиморфных вариантов риска [7]. Показатель полигенного риска может охватить большую долю генетического вклада в развитие сложных многофакторных заболеваний, чем ассоциативный анализ по единичным полиморфным локусам. Ранее были успешно проведены исследования полигенного риска развития дезадаптивного поведения [8] и пищевой зависимости [9] при СДВГ.

В связи с вышеизложенным обращают на себя внимание данные, свидетельствующие о высокой частоте распространения и употребления новых синтетических наркотиков (НСН) как в мире, так и в России [10]. По данным Европейского мониторингового Центра по наркотикам и наркомании (EMCDDA, 2017), на 2014 г. большую часть изъятых бесконтрольных НСН составляли «синтетические каннабиноиды» (СКБ) (60%), имеющие сленговое название «спайсы» [11]. В 2015 г., по данным EMCDDA (2017), СКБ включали 25 новых веществ из 98 впервые обнаруженных и зарегистрированных новых психотропных веществ в ЕС. Отмечено, что наиболее частыми потребителями СКБ являются молодая часть населения, преимущественно подростки [12].

СКБ воздействуют на каннабиноидные рецепторы — CB_1 и CB_2 . Рецепторы первого типа в большинстве своем содержатся на пресинаптических терминалах ГАМК- и глутаматергических нейронов и поддерживают гомеостаз, препятствуя их избыточной или, напротив, низкой активности посредством высвобождения нейромедиаторов через пресинаптическую регуляцию. В экспериментах на животных показано, что инициация рецепторов CB_1 увеличивает высвобождение дофамина из прилежащего ядра [13]. Модуляция CB_1 -рецепторов в свою очередь приводит к актива-

ции серотонинергической системы путем воздействия на 5-HT_{2A}- или 5-HT₄ рецепторы [14].

Стимулирующее воздействие на рецепторы СВ₁ в ЦНС приводит к выраженным психотропным эффектам (седация, релаксация, нарушения сознания) [15]. Рецепторы же 2-го типа выявлены в клетках иммунной системы, а также стволе мозга и мозжечке. Отмечено, что стимуляция рецепторов СВ₂ в клетках иммунной системы вызывает иммуномодулирующие эффекты с противовоспалительным действием. Также показано, что СКБ блокирует бронхолитический эффект ацетилхолина в легких человека, что приводит к их хроническому поражению [16].

Цель данного исследования — создание комплексной модели оценки индивидуального риска развития зависимости от СКБ, учитывающей сочетанное влияние факторов генетической предрасположенности и СДВГ.

Материал и методы

Обследовали 148 не состоявших в родстве мужчин с верифицированным диагнозом «Пагубное употребление каннабиноидов (синтетических каннабиноидов)» (рубрика F12.1 по МКБ-10) — потребителей СКБ (спайсов) и 139 здоровых мужчин. Их средний возраст составил 23,7±0,8 года.

Образцы крови зависимых от СКБ лиц получали из Республиканского наркологического диспансера Минздрава Республики Башкортостан. На использование клинического материала получено информированное согласие всех больных. Исследование одобрено Локальным биоэтическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета.

Критериями включения были диагноз F12.1 «Пагубное употребление каннабиноидов (синтетических каннабиноидов)», отсутствие иных зависимостей (кроме зависимости от кофеина и табака), возраст до 18 лет, рождение в Республике Башкортостан, отсутствие родственных связей между обследуемыми, мужской пол, не менее чем двукратное обнаружение в течение полугода до момента обращения СКБ и (или) продуктов их метаболизма в моче методом газовой хроматомакс-спектрометрии (R. Strack, 2017).

Критериями невключения являлись отсутствие добровольного информированного согласия, верифицированная сопутствующая психопатология (шизофрения, биполярное аффективное расстройство, эпилепсия), выраженная неврологическая симптоматика, выраженные когнитивные нарушения, тяжелая соматическая патология, женский пол, сформированная зависимость от любых ПАВ.

Для анализа встречаемости СДВГ у подростков, употребляющих СКБ, были сформированы две группы. Первая основная группа была представлена подростками, проходившими стационарное или амбулаторное лечение в Республиканском наркологическом диспансере №1 в 2013—2017 гг. в связи с употреблением СКБ. Средний возраст больных был 15,7±0,7 года. Во вторую контрольную группу включили подростков, сходных по возрасту с пациентами основной группы. Далее, при клиническом анализе основная группа была разделена на две подгруппы: СДВГ (+) и СДВГ (—).

Все пациенты на 5—6-й день нахождения в стационаре были очно консультированы врачом-психиатром с целью исключения или подтверждения СДВГ. При этом учитывали, что в МКБ-10 СДВГ описан в разделе заболеваний, начинающихся в детском возрасте, с выделением 2 форм этого заболевания: синдром дефицита внимания без гипер-

активности (F98.8) и синдром дефицита внимания с гиперактивностью (F90.0).

ДНК из венозной крови выделяли стандартным методом фенольной экстракции [17].

Анализ шести полиморфных локусов генов дофаминергической и серотонинергической систем rs1800497 *DRD2*, rs4646984 *DRD4*, VNTR 40 п.о., rs270272 *SLC6A3*, rs6313 *HTR2A*, rs6296 *HTR1B* проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции синтеза ДНК и ПДРФ-анализом с последующим электрофорезом в 7—8% полиакриламидном геле [18—22].

Для оценки роли исследуемых факторов в формировании предрасположенности к развитию зависимости от СКБ использовали статистический метод построения логистических моделей регрессии с пошаговым исключением наименее значимых факторов. Адекватность полученных математических моделей оценивали показателями площади под ROC-кривой (Area Under Curve — AUC), их 95% доверительного интервала (ДИ) [23]. Анализ проводили с помощью пакета программ SPSS 22.0.

Результаты

Результаты логистического регрессионного анализа по всем изученным полиморфным вариантам генов представлены в **табл. 1**. Выявлено, что генотип *rs1800497*A1/A1* гена *DRD2* повышает риск развития зависимости от СКБ у индивидов с СДВГ (OR=1,97), а генотип *rs6313*A/G* гена *HTR2A*, напротив, понижает (OR=0,66). По остальным изученным полиморфным маркерам статистически значимых различий обнаружено не было (**см. табл. 1**).

Комплексная генетическая модель риска развития зависимости от СКБ была построена методом логистической регрессии. В рассмотрение были приняты описанные нами ранее генетические маркеры: rs1800497 *DRD2*, rs4646984 *DRD4*, VNTR 40 п.о., rs270272 *SLC6A3*, rs6313 *HTR2A*, rs6296 *HTR1B* и статус СДВГ [11].

В **табл. 2** приведены коэффициенты уравнения регрессии для его переменных — трех генетических маркеров и статуса СДВГ, включенных в комплексную модель. Эти коэффициенты статистически значимы ($p<0,05$) как по полиморфным маркерам rs1800497 *DRD2*, VNTR 40 п.о. *SLC6A3*, rs6313 *HTR2A*, так и по статусу СДВГ (**см. табл. 2**).

Прогностическая значимость полученного комплексного генетического маркера и входящих в его состав генетических факторов риска, взятых отдельно, оценена с помощью ROC-анализа (**табл. 3**). Из **табл. 3** видно, что отдельно генетические факторы риска в изученной выборке являются слабыми маркерами риска развития зависимости от СКБ (AUC 0,661 и 0,676). В то же время комплексная модель (генетические факторы риска и статус СДВГ) демонстрирует более высокую прогностическую значимость в исследованной нами выборке (AUC=0,781).

Таким образом, комплексный генетический маркер устойчив и обладает безусловным преимуществом перед отдельными генетическими маркерами для релевантной оценки влияния генетических факторов на вероятность развития зависимости от СКБ у индивидов с СДВГ.

По результатам логистического регрессионного анализа, с помощью построенных ROC кривых, проведен анализ качества полученных моделей. В 1-м варианте в качестве предикторов использован лишь статус по СДВГ, во 2-м варианте — изученные нами полиморфные мар-

Таблица 1. Оценка значения коэффициентов уравнения однофакторной логистической регрессии у зависимых от СКБ
Table 1. Estimation of the coefficients of the univariate logistic regression equation in dependent synthetic cannabinoids

Показатель	B	p	OR (ExpB)	95% ДИ
<i>DRD2</i> _rs1800497		0,00		
A1/A1	0,68	0,00	1,97	1,33—2,91
A1/A2	−0,48	0,00	0,62	0,45—0,86
A2/A2	−0,20	0,25	0,82	0,59—1,14
Константа	0,18	0,16	1,19	
<i>DRD4</i> _rs4646984		0,09		
L/L	0,47	0,03	1,60	1,05—2,43
L/S	0,22	0,35	1,24	0,78—1,97
S/S	−0,69	0,06	0,50	0,25—1,02
Константа	−0,27	0,17	0,76	
Наличие генотипа <i>SLC6A3</i> *9/9	0,69	0,007	1,987	1,21—3,27
Константа	−0,17	0,244	0,843	
<i>SLC6A3</i> _rs27072		0,19		
C/C	0,02	0,93	1,02	0,68—1,53
C/T	0,35	0,07	1,42	0,97—2,08
T/T	−0,37	0,24	0,69	0,38—1,27
Константа	−0,12	0,49	0,89	
<i>HTR2A</i> _rs6313		0,03		
A/A	0,22	0,40	1,24	0,75—2,04
A/G	−0,42	0,02	0,66	0,46—0,93
G/G	0,21	0,26	1,23	0,86—1,76
Константа	0,16	0,27	1,18	
<i>HTR1B</i> _rs6296		0,55		
C/C	−0,21	0,27	0,81	0,56—1,18
C/G	−0,03	0,87	0,97	0,68—1,39
G/G	0,24	0,38	1,27	0,74—2,17
Константа	0,14	0,38	1,15	
Наличие СДВГ	2,54	0,00	12,73	5,26—30,82
Константа	−0,35	0,01	0,71	

Примечание. Здесь и в табл. 2: B — коэффициент уравнения логистической регрессии; p — уровень статистической значимости; OR (ExpB) — показатель соотношения шансов (odds ratio).

Note. Here and table 2. B — the coefficient of the logistic regression equation; p — the level of statistical significance; OR (ExpB) — is the odds ratio indicator, 95% CI — 95%- confidence interval.

керы и в 3-м — статус по СДВГ и полиморфные маркеры (см. рисунок). Из представленных материалов следует, что совместное использование в качестве предикторов статуса по СДВГ и полиморфных маркеров rs1800497 *DRD2*, VNTR 40 п.о. *SLC6A3*, rs6313 *HTR2A* дает более лучшую предиктивную модель для оценки предрасположенности к развитию зависимости от СКБ.

Из анализа коэффициентов уравнения регрессии и ROC-кривых (см. рисунок) видно, что полученный комплексный маркер по эффективности прогноза (AUC=0,781) превосходит любой из факторов, включенных в модель и взятых отдельно.

Обсуждение

В настоящей работе предпринята попытка создать с использованием метода логистической регрессии комплексную модель оценки индивидуального риска развития зависимости от СКБ, в которой учтен вклад выявленных нами ранее генетических предикторов развития зависимости [11], а также наличие или отсутствие СДВГ. Для этого на первом этапе был сформирован комплексный генетический маркер, включающий три генетических фактора риска: rs1800497 *DRD2*, VNTR 40 п.о. *SLC6A3*, rs6313 *HTR2A*,

ассоциация которых с зависимостью от СКБ описана нами ранее (см. табл. 1) [11], а затем для получения комплексного маркера к этому комплексному генетическому маркеру был добавлен показатель наличия или отсутствия статуса СДВГ.

Так как в эту модель включено ограниченное число генетических и традиционных факторов риска, мы рассматривали ее как прототипную. Тем не менее полученный нами комплексный маркер обладает высокой прогностической эффективностью (AUC≈0,781).

Полученные нами данные укладываются в представление о том, что генетическая предрасположенность является важным фактором риска развития зависимости от СКБ у индивидов с СДВГ.

При создании комплексного маркера мы исследовали наряду с генетическими факторами влияние такого значимого фактора риска, как СДВГ. На данном этапе исследования мы не учитывали другие факторы риска, принимая во внимание, что создание комплексного маркера может быть затруднено возможным взаимодействием между генетическими и другими факторами.

Результаты настоящего исследования подтверждают результаты исследований о вовлеченности серотонинергической системы в развитие зависимости от ПАВ [5],

Таблица 2. Коэффициенты уравнения логистической регрессии для четырех независимых генетических факторов развития зависимости от СКБ-компонентов — компонентов комплексной генетической модели**Table 2. Logistic regression equation coefficients for four independent genetic factors of development of dependence on synthetic cannabinoids — components of a complex genetic model**

Маркер	В	p	Exp (В)	95% ДИ для EXP(В)	
				Нижняя	Верхняя
СДВГ (1)_нет	-1,343	0,000	0,261	0,164	0,415
СДВГ (1)_да	1,343	0,000	3,830	2,407	6,093
<i>DRD2</i> _rs1800497		0,000			
A1/A1	0,758	0,001	2,135	1,389	3,281
A1/A2	-0,705	0,000	0,494	0,337	0,725
A2/A2	-0,054	0,081	0,776	0,948	0,655
<i>SLC6A3</i> _V40_9/9	0,787	0,007	2,198	1,246	3,877
<i>HTR2A</i> _rs6313		0,106			
A/A	0,257	0,366	1,292	0,741	2,254
A/G	-0,402	0,044	0,669	0,452	0,989
G/G	0,146	0,481	1,157	0,772	1,734
Константа	1,330				

Таблица 3. Данные ROC-анализа для отдельных генетических факторов риска и комплексного генетического маркера риска развития зависимости от СКБ**Table 3. ROC-analysis data for individual genetic risk factors and for a complex genetic risk marker for the development of dependence on synthetic cannabinoids**

Показатель	AUC	Стандартная ошибка	Асимптоматическая знч. b	Асимптоматический 95% ДИ	
				нижняя граница	верхняя граница
СДВГ	0,661	0,032	0,000	0,598	0,724
СДВГ и маркеры	0,781	0,027	0,000	0,728	0,835
Маркеры	0,676	0,032	0,000	0,614	0,738

Примечание. pAUC — величина p, рассчитанная по методу ДеЛонга. Для переменной или переменных результата проверки: предсказанная вероятность — есть по крайней мере одна связь между группой положительного актуального состояния и группой отрицательного актуального состояния. Статистика может быть искажена.

a — в соответствии с непараметрическим предположением; b — нулевая гипотеза: действительная площадь = 0,5.

Note. pAUC — p value calculated by the DeLong method; AUC — the area under the curve in the ROC-analysis. For a variable or test result variables: The predicted probability is at least one relationship between the group of positive current state and the group of negative current state. Statistics may be biased.

a — under the nonparametric assumption; b — null hypothesis: true area = 0.5.

демонстрируя роль серотонина на ранних стадиях формирования зависимости от ПАВ у индивидов с СДВГ (см. табл. 2). Предыдущие исследования демонстрируют высокую наследуемость от возраста больных к периоду начала наркотизации [24]. Серотонин и дофамин играют роль в развитии импульсивного поведения [25], которое в свою очередь может быть симптомом проявления как СДВГ, так и зависимости от ПАВ. Однако сама импульсивность различна по клиническим проявлениям, дофамин и серотонин не одинаково коррелируют с различными ее видами [25]. В настоящем исследовании было также подтверждено участие дофаминергической системы в механизмах развития зависимости от ПАВ. Нам удалось выявить, что полиморфные локусы генов rs1800497 *DRD2* и VNTR 40 п.о. *SLC6A3* являются предикторами развития зависимости от СКБ у индивидов с СДВГ (см. табл. 2).

Опыты на животных показали, что мыши-нокауты по гену *HTR1B* проявляли гиперактивность, агрессивность [27, 28], повышение исследовательской активности [27], нарушение внимания и другие симптомы, характерные для СДВГ у человека [29, 30]. Генетические исследования полиморфного локуса rs6296 гена *HTR1B* противоречивы. Так, результаты ряда исследований демонстрируют

ассоциацию аллеля rs6296*G с развитием СДВГ [31 — 35] и подтверждены метаанализом 9 ассоциативных исследований [36]. Однако позднее была установлена ассоциация аллеля rs6296*C гена *HTR1B* с СДВГ у индусов [37] и китайцев [38], что не нашло подтверждения у жителей Колумбии [39] и согласуется с результатами данного исследования (см. табл. 2).

Полиморфный локус rs6313 гена *HTR2A*, представляющий синонимичную замену (T102C), находится в полном неравновесии по сцеплению с полиморфным вариантом rs6311 гена *HTR2A*, модулируя активность гена [40]. Исследования показали, что аллель rs6313*T гена *HTR2A* имеет более высокую аффинность к рецептору, и, следовательно, генотип rs6313*T/T коррелирует с низким уровнем серотонина, что наиболее связано с импульсным ингибированием. В исследовании J. Li и J. Elia было обнаружено преобладание аллеля rs6313*T у индусов [31, 41], что согласуется с результатами данного исследования (см. табл. 2). Напротив, другими исследователями установлена ассоциация аллеля rs6313*C с СДВГ у европейцев [42]. Подобные несоответствия связаны с различными частотами аллелей в разных этнических группах, а также клинической гетерогенностью СДВГ. В будущих исследованиях необходимо

увеличивать выборку и изучать другие полиморфные варианты в исследуемых генах.

Метаанализ [36] установил значимые ассоциации с полиморфными вариантами генов *SLC6A3*, *DRD4*, *HTR1B*. Несмотря на противоречивые результаты, в соответствии с генетической базой данных СДВГ [43] были выявлены специфичные аллели полиморфных вариантов гена *DRD4*, ассоциированные с СДВГ в более чем 70% случаев. В то время как процент значимых ассоциаций по полиморфным маркерам гена *SLC6A3* был немного ниже — около 60%.

Целый ряд исследований посвящен гену переносчика дофамина *SLC6A3*, особенно полиморфному варианту 40 п.о. VNTR в 3' области гена *SLC6A3* [44]. Аллель *V40*10* у подростков, а *V40*9* у взрослых индивидов ассоциирован с повышением активности переносчика дофамина *SLC6A3*, измеренной позитронно-эмиссионной томографией [44], что согласуется с результатами данного исследования (см. табл. 2).

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что гены *DRD2*, *SLC6A3*, *HTR2A* серотонинергической и дофаминергической систем являются предикторами развития зависимости от СКБ у индивидов с СДВГ. Кроме того, было показано, что СДВГ является хорошим предиктором развития зависимости от СКБ.

Таким образом, наша работа дает представление об общих генетических основах этих высококоморбидных расстройств.

Предложенный комплексный маркер, характеризующийся устойчивостью прогностической эффективности, может быть использован как основа для создания прогностического теста, позволяющего оценивать индивидуальный риск развития зависимости от СКБ. Однако эти результаты должны быть воспроизведены и в других популяциях, причем особый интерес представляют проспективные исследования.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Groenman AP, Greven CU, van Donkelaar MM, Schellekens A, van Hulzen KJ, Rommelse N, Hartman CA, Hoekstra PJ, Luman M, Franke B, Faraone SV, Oosterlaan J, Buitelaar JK. Dopamine and serotonin genetic risk scores predicting substance and nicotine use in attention deficit. *Addict Biol.* 2016;21(4):915-923. <https://doi.org/10.1111/adb.12230>
2. Carpentier PJ, Arias Vasquez A, Hoogman M, Onnink M, Kan CC, Kooij JJ, Makkinje R, Iskandar S, Kiemeneij LA, de Jong CA, Franke B, Buitelaar JK. Shared and unique genetic contributions to attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders: a pilot study of six candidate genes. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23(6):448-457. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.07.003>
3. Bobzean SA, Denobrega AK, Perrotti LI. Sex differences in the neurobiology of drug addiction. *Exp Neurol.* 2014;259:64-74. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.01.022>
4. Del Campo N, Chamberlain SR, Sahakian BJ, Robbins TW. The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2011;69(12):145-157. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.02.036>
5. Johnson BA. Role of the Serotonergic System in the Neurobiology of Alcoholism. *CNS Drugs.* 2004;18(15):1105-1118. <https://doi.org/10.2165/00023210-200418150-00005>
6. Oades RD. 5-The Role of Serotonin in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Handbook of Behavioral Neuroscience.* 2010;21:565-584. [https://doi.org/10.1016/S1569-7339\(10\)70101-6](https://doi.org/10.1016/S1569-7339(10)70101-6)
7. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorf LA, Hunter DJ, McCarthy MI, Ramos EM, Cardon LR, Chakravarti A, Cho JH, Guttmacher AE, Kong A, Kruglyak L, Mardis E, Rotimi CN, Slatkin M, Valle D, Whittemore AS, Boehnke M, Clark AG, Eichler EE, Gibson G, Haines JL, Mackay TF, McCarroll SA, Visscher PM. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature.* 2009;461(7265):747-753. <https://doi.org/10.1038/nature08494>
8. Kotte A, Faraone SV, Biederman J. Association of genetic risk severity with ADHD clinical characteristics. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2013;162B(7):718-733. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32171>
9. Davis C, Loxton NJ, Levitan RD, Kaplan AS, Carter JC, Kennedy JL. «Food addiction» and its association with a dopaminergic multilocus genetic profile. *Physiol Behav.* 2013;118:63-69. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.05.014>
10. Асадуллин А.Р. Динамика потребления психоактивных веществ в Республике Башкортостан с углубленным клинико-генетическим изучением формирования зависимости от веществ группы синтетических катинонов: Дис. ... д-ра мед. наук. Уфа. 2018.
11. Ахметова Э.А. Изучение распространенности употребления психоактивных веществ у подростков школ Республики Башкортостан с углубленным социально-психологическим и генетическим изучением группы потребителей синтетических каннабиноидов (спайсов): Дис. ... канд. мед. наук. Уфа. 2018.
12. Jordan CJ. Sensitive periods of substance abuse: early risk for the transition to dependence. *Dev Cogn Neurosci.* 2017;(25):29-44. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2016.10.004>
13. Fattore L. Synthetic cannabinoids — further evidence supporting the relationship between cannabinoids and psychosis. *Biol Psychiatry.* 79(7):539-548. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.02.001>
14. Le Boisselier R, Alexandre J, Lelong-Boulouard V, Debruyne D. Focus on cannabinoids and synthetic cannabinoids. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;101(2):220-229. <https://doi.org/10.1002/cpt.563>
15. Бохан Н.А. Клиническая типология психопатологических расстройств у потребителей синтетических каннабиноидов (спайсов). *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2015;4(89):18-23.
16. Bokhan NA. Clinical typology of psychopathological disorders among users of synthetic cannabinoids (spice). *Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology.* 2015;4(89):18-23. (In Russ.).
17. Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signaling. *Nat Rev Neurosci.* 2003;4(11):873-884. <https://doi.org/10.1038/nrn1247>
18. Mathew CG. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA. *Methods in molecular biology. Nucleic Acids.* 1984;2:31-34. <https://doi.org/10.1385/0-89603-064-4:31>
19. Галеева А.Р., Юрьев Е.Б., Валинурова И.Р., Хуснутдинова Э.К. Изучение полиморфизма гена D2-рецептора дофамина у мужчин разной этнической принадлежности с острым алкогольным психозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2000;7:37-40.
20. Galeeva AR, Yuryev EB, Valinurova IR, Khusnutdinova EK. Study of the D2-dopamine receptor gene polymorphism in men of different ethnicity with acute alcoholic psychosis. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova.* 2000;7:37-40. (In Russ.). <https://www.mediasphera.ru/neurol/neur-mn.htm>

19. Галеева А.Р., Юрьев Е.Б., Хуснутдинова Э.К. Оценка VNTR-полиморфизма в гене переносчика дофамина у мужчин разной этнической принадлежности с острым алкогольным психозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2001;5:43-45.
20. Галеева А.Р., Гареева А.Э., Юрьев Е.Б., Хуснутдинова Э.К. Оценка VNTR-полиморфизма в генах переносчиков серотонина и дофамина у мужчин с опийной наркоманией. *Молекулярная биология*. 2002;36(4):593-598. Galeeva AR, Gareeva AE, Yuryev EB, Khusnutdinova EK. VNTR polymorphisms of the serotonin transporter and dopamine transporter genes in male opiate addicts. *Molekulyarnaya Biologiya*. 2002;36(4):593-598. (In Russ.). https://molecbio.ru/downloads/mbm36/MBM36_4_0593.pdf
21. Гареева А.Э., Юрьев Е.Б., Хуснутдинова Э.К. Анализ ассоциаций NcoI и TaqI полиморфизма гена D2 рецептора дофамина с опийной наркоманией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004;104(4):46-49. Gareeva AE, Yuryev EB, Khusnutdinova EK. An analysis of the associations of NcoI and TaqI polymorphism of the D2 receptor dopamine gene with opium addiction. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2004;104(4):46-49. (In Russ.). https://e-library.kazangmu.ru/cgi-bin/irbis64r_12/cgiirbis_64
22. Юрьев Е.Б., Гареева А.Э., Гайсина Д.А., Хуснутдинова Э.К. Анализ полиморфизма ДНК в генах триптофан гидроксилазы (TPH), 1B рецептора серотонина (5HT1B) и D4 рецептора дофамина (DRD4) у больных с опийной наркоманией. *Медицинская генетика*. 2005;4(6):294-294. Yuryev EB, Gareeva AE, Gaysina DA, Khusnutdinova EK. Analysis of DNA polymorphism in tryptophan hydroxylase (TPH), 1B serotonin receptor (5HT1B) and D4 dopamine receptor (DRD4) genes in patients with opium addiction. *Meditsinskaya Genetika*. 2005;4(6):294-294. (In Russ.). https://webirbis.spsl.nsc.ru/irbis64r_01/cgi/cgiirbis_64
23. Петри А., Сэбин К. *Наглядная статистика в медицине*. Пер. с англ. Леонова В.П. М.: Издательство ГЭОТАР-Медиа; 2003. Petri A, Sabin K. *Visual statistics in medicine*. Translated from English by Leonov V.P. M.: Publishing house GEOTAR-Media; 2003. (In Russ.). <https://bookre.org/reader>
24. Vink JM, Posthuma D, Neale MC, Eline Slagboom P, Boomsma DI. Genome-wide linkage scan to identify loci for age at first cigarette in Dutch sibling pairs. *Behav Genet*. 2006;36(1):100-111. <https://doi.org/10.1007/s10519-005-9012-0>
25. Dalley JW, Roiser JP. Dopamine, serotonin and impulsivity. *Neuroscience*. 2012;215:42-58. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.03.065>
26. Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, Proal E, Di Martino A, Milham MP, Castellanos FX. Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *Am J Psychiatry*. 2012;169(10):1038-1055. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11101521>
27. Ramboz S, Saudou F, Amara DA, Belzung C, Segu L, Misslin R, Buhot MC, Hen R. 5-HT1B receptor knock out—behavioral consequences. *Behav Brain Res*. 1996;73(1-2):305-312. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(96\)00119-2](https://doi.org/10.1016/0166-4328(96)00119-2)
28. Saudou F, Amara DA, Dierich A, LeMeur M, Ramboz S, Segu L, Buhot MC, Hen R. Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5-HT1B receptor. *Science*. 1994;265(5180):1875-1878. <https://doi.org/10.1126/science.8091214>
29. Dulawa SC, Hen R, Scearce-Levie K, Geyer MA. Serotonin1B receptor modulation of startle reactivity, habituation, and prepulse inhibition in wild-type and serotonin1B knockout mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997;132(2):125-134. <https://doi.org/10.1007/s002130050328>
30. Barot SK, Ferguson SM, Neumaier JF. 5-HT(1B) receptors in nucleus accumbens efferents enhance both rewarding and aversive effects of cocaine. *Eur J Neurosci*. 2007;25(10):3125-3131. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05568.x>
31. Li J, Wang Y, Qian Q, Wang B, Zhou R. Association of 5-HT(2A) receptor polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder in children. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2002;82(17):1173-1176. <https://zhzyx.zyigle.com/CN112137200217/840189>
32. Hawi Z, Segurado R, Conroy J, Sheehan K, Lowe N, Kirley A, Shields D, Fitzgerald M, Gallagher L, Gill M. Preferential transmission of paternal alleles at risk genes in attention-deficit. Hyperactivity disorder. *Am J Hum Genet*. 2005;77(6):958-965. <https://doi.org/10.1086/498174>
33. Quist JF, Barr CL, Schachar R, Roberts W, Malone M, Tannock R, Basile VS, Beitchman J, Kennedy JL. The serotonin 5-HT1B receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2003;8(1):98-102.
34. Smoller JW, Biederman J, Arbeitman L, Doyle AE, Fagerness J, Perlis RH, Sklar P, Faraone SV. Association between the 5HT1B receptor gene (HTR1B) and the inattentive subtype of ADHD. *Biol Psychiatry*. 2006;59(5):460-467. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.07.017>
35. Guimaraes AP, Schmitz M, Polanczyk GV, Zeni C, Genro J, Roman T, Rohde LA, Hutz MH. Further evidence for the association between attention deficit/hyperactivity disorder and the serotonin receptor 1B gene. *J Neural Transm*. 2009;116(12):1675-1680. <https://doi.org/10.1007/s00702-009-0305-y>
36. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet*. 2009;126(1):51-90. <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0694-x>
37. Banerjee E, Banerjee D, Chatterjee A, Sinha S, Nandagopal K. Selective maternal inheritance of risk alleles and genetic interaction between serotonin receptor-1B (5-HTR1B) and serotonin transporter (SLC6A4) in ADHD. *Psychiatry Research*. 2012;200(2-3):1083-1085. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.04.003>
38. Hou YW, Xiong P, Gu X, Huang X, Wang M, Wu J. Association of Serotonin Receptors with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Med Sci*. 2018;38(3):538-551. <https://doi.org/10.1007/s11596-018-1912-3>
39. Fonseca DJ, Mateus HE, Gálvez JM, Forero DA, Talero-Gutierrez C, Velezvan-Meerbeke A. Lack of association of polymorphisms in six candidate genes in colombian ADHD patients. *Ann Neurosci*. 2015;22(4):217-221. <https://doi.org/10.5214/ans.0972.7531.220405>
40. Sujitha SP, Nair A, Banerjee M, Lakshmanan S, Harshavaradhan S, Gunasekaran S, Gopinathan A. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) 2A receptor gene polymorphism is associated with schizophrenia. *Indian J Med Res*. 2014;140(6):736-743. <https://www.researchgate.net/publication/273470351>
41. Elia J, Capasso M, Zaheer Z, Lantieri F, Ambrosini P, Berrettini W, Devoto M, Hakonarson H. Candidate gene analysis in an on-going genome-wide association study of attention-deficit hyperactivity disorder: suggestive association signals in ADRA1A. *Psychiatr Genet*. 2009;19(3):134-114. <https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e32832a5043>
42. Reuter M, Kirsch P, Hennig J. Inferring candidate genes for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) assessed by the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS). *J Neural Transm (Vienna)*. 2006;113(7):929-938. <https://doi.org/10.1007/s00702-005-0366-5>
43. Zhang L, Chang S, Li Z, Zhang K, Du Y, Ot J, Wang J. ADHD gene: a genetic database for attention deficit hyperactivity disorder. *Nucleic Acids Res*. 2011;40(1):1003-1009. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr992>
44. Faraone SV, Spencer TJ, Madras BK, Zhang-James Y, Biederman J. Functional effects of dopamine transporter gene genotypes on in vivo dopamine transporter functioning: a metaanalysis. *Mol Psychiatry*. 2014;19(8):880-900. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.126>

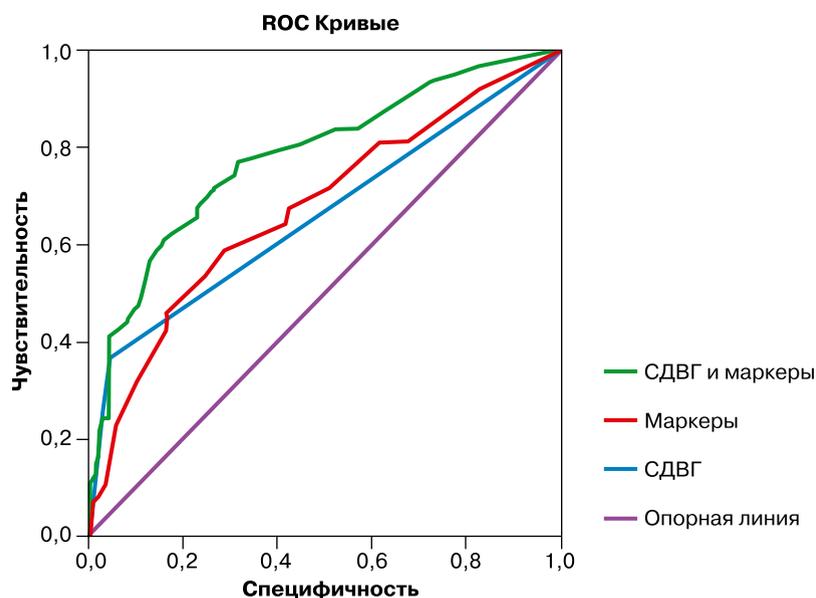
Поступила 24.04.19

Received 24.04.19

Принята к печати 24.04.19

Accepted 24.04.19

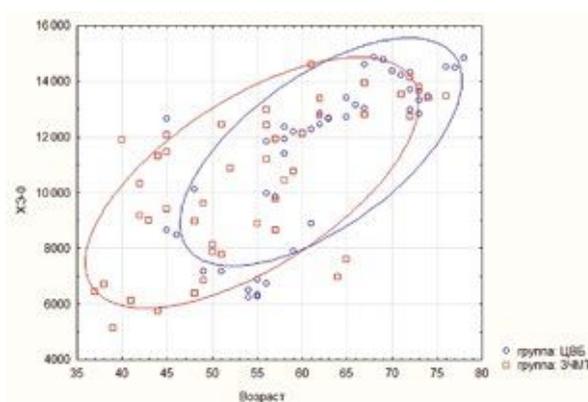
К статье А.Э. Гареевой и соавт. «Сочетанное влияние генетических факторов и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью на развитие зависимости от синтетических каннабиноидов»



Площади под кривыми AUC для отдельных генетических факторов риска и комплексного генетического маркера риска развития зависимости от СКБ.

Areas under the AUC curves for selected genetic risk factors and for a complex genetic risk marker for developing dependence on synthetic cannabinoids.

К статье И.В. Литвиненко и соавт. «Холинергический профиль как мишень рациональной терапии заболеваний и травм центральной нервной системы»



Взаимосвязь возраста пациентов и уровня активности ХЭ в сыворотке крови.

Ось x — возраст, годы; ось y — активность ХЭ, МЕ/л.

The relationship is hopeful for the age of patients and the level of activity of serum CE.

X — axis age, years; axis — y activity CE, Unit.