

## К ВОПРОСУ О БИОХИМИЧЕСКОЙ ОПОСРЕДОВАННОСТИ-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПЕРЕДПОСЫЛОК НИКОТИНОВОЙ АДДИКЦИИ И ДРУГИХ ВИДОВ ХИМИЧЕСКОЙ ЗАВИСИМОСТИ

*А.А.Спицын*

*Государственный институт управления и социальных технологий БГУ, ул. Ботаническая, 15, 220037, г. Минск, Беларусь, E-mail:spitsyn.a.a.1979@gmail.com, +375(29)7682878*

The availability of genetic determinants in the formation of addiction to chemical dependencies seriously started to be discussed in the 60-ies. However, crucial to the success of both the theoretical knowledge and to develop practical diagnostic procedures have a holistic perception of genomic determinants on the one hand and their implementation in the metabolism of a living organism. After reviewing the literature, we concluded that there are at least two types of biochemical mediated genetic predisposition to chemical addiction. The first type is associated with the failure of the neurochemical basis of positive behavioral stimulus that leads to the experience of "reward" when taking psychoactive substance that increases the incentive. The second type is associated with the removal on neurochemical level of negative motivational stimulus occurs in response to an excess of a psychoactive substance that leads to the possibility of the use of large doses.

Вопрос наличия генетической детерминанты в формировании склонности к зависимости от химических веществ всерьёз начал обсуждаться ещё в 60-х годах XX века. В частности Кай [1] уже в 1960 посвятил целую монографию, посвященную исследованию генетических предпосылок алкоголизма близнецовым методом. Было показано, что конкордантность к злоупотреблению алкоголем различается у разнояйцевых (28%) и однояйцевых (54,2%) близнецов [1]. Важным свидетельством в пользу наличия генетически детерминированной склонности к аддикциям стал анамнестически зримый фактор наследственной отягощенности [2]. Однако установить конкретные аллели в той или иной степени «ответственные» за формирование предрасположенности к химическим аддикциям в то время не представлялось возможным.

В наши дни, когда методы молекулярной биологии не только получили достаточное развитие, но и вошли в повседневную медицинскую практику, поиск таких аллелей на карте человеческого генома стал возможен и плодотворен. Так, многие исследователи уже сообщали о генах, причастных к развитию различных химических зависимостей, в том числе алкогольной и никотиновой аддикции [3]. Такие изыскания ведут как в научных учреждениях стран СНГ, так и в зарубежных лабораториях.

Однако решающее значение для успеха как в теоретическом познании, так и в разработке практических диагностических процедур имеет целостное восприятие геномных детерминант с одной стороны и их реализации в метаболизме живущего организма.

Одним из основных нейробиохимических механизмов зависимости от психоактивных веществ (никотина, алкоголя, героина) признана хроническая дисфункция дофаминовой нейротрансмиттерной системы мозга. Эта дисфункция затрагивает систему подкрепления, с которой сопряжено переживание удовольствия как вознаграждения. Между тем, общеизвестно, что удовольствие и страдание является основой мотивационных посылов, а, следовательно, и выбора поведенческих тактик в целом.

Возможно дофаминовой дисфункцией объясняется и частое сочетание у женщин наличия алкоголизма и аффективных расстройств как у них самих, так и у их близких родственников [4].

Ведущая роль в регуляции дофаминовой системы мозга принадлежит тирозингидроксилазе (ТН) – ключевому ферменту биосинтеза катехоламинов. Исходя из этого Кибитов и соавт [2]. Высказывают гипотезу, что варианты генетического контроля функционирования тирозингидроксилазы могут быть вовлечены в механизмы формирования химической аддикции.

Исследование полиморфного локуса (HUMTH01-VNTR) гена тирозингидроксилазы методом полимеразной цепной реакции у здоровых, больных алкоголизмом и героиновой наркоманией мужчин с различной степенью наследственной отягощенности в анамнезе показало, что кластер генотипов по полиморфному локусу (6/6+7/9+8/10) связан с высокой плотностью отягощенности по алкоголизму. Именно за счёт этого кластера формируется отличие больных с разной степенью отягощенности от здоровых. Частота этого же кластера генотипов повышена и у больных героиновой наркоманией, что может служить близостью когорт лиц, страдающих различными видами химических аддикций. Неотягощенные больные генотипически значительно отличаются от неотягощенных, при этом паттерн различий обусловлен средней плотностью отягощенности для алкоголизма и одинаков при высокой и средней плотности для наркомании, но варианты аллелей специфичны для каждого вида химической аддикции. Таким образом, аллели, специфические по локусу HUMTH01-VNTR могут служить патогенетическим маркером предрасположенности к зависимостям, фиксируемым путём полимеразной цепной реакции [2].

В настоящее время известна связь нулевой мутации гена CHRNA5, кодирующего субъединицу A5 никотинового рецептора ацетилхолина и склонностью к никотиновой аддикции. Исследование, проведённые Fowler и соавторами показали, что нокаунтирование этого гена у мышей отменяет ингибирующий эффект высоких доз никотина на систему вознаграждения. Таким образом, экстраполируя эти результаты на людей, можно сказать, что у лиц, с мутантным аллелем CHRNA5 не возникает мотивации к защитному поведению при поступлении высоких доз никотина [5].

Представленные выше исследования по сути дела представляют нам два типа биохимической опосредованности генетической предрасположенности к химически аддикциям.

Первый тип связан с недостаточностью нейрхимического базиса положительного поведенческого стимула, что приводит к переживанию «вознаграждения» при приёме психоактивной субстанции, усиливающего этот стимул.

Второй тип связан со снятием на нейрхимическом уровне отрицательного мотивационного стимула, возникающего в ответ на избыток психоактивного вещества, что приводит к возникновению возможности употребления больших доз.

#### *Литература*

1. **Alcoholism** in Twins./ Kaj L. Stocholm:Almqvist&Wiksell, 1960. 180 p.
2. **Кибитов А.О.** Сравнительный молекулярно-генетический анализ наследственной отягощенности по алкоголизму у больных героиновой наркоманией и алкоголизмом: полиморфизм HUMTH01-VNTR гена тирозингидроксилазы (TH) / Кибитов А.О., Воскобаева Е.Ю., Чупрова Н.А.//Наркология. №12.2009. С.81
3. **Chen X.H.** PKNOX2 gene is significantly associated with substance dependence in European-origin women / , ChoaK, Singer B.H., Zhanga H. //PNAS Early edition. Sept. 2009 p. 1-4
4. **Москаленко В.Д.** Соматизированные депрессии у взрослого потомства больных алкоголизмом родителей. / Москаленко В.Д., Гунько А.А. // Актуальные проблемы соматопсихиатрии и психосоматики. Тез. докл пленума правления общества. Челябинск 1990. М.1990. С. 179-181
5. **Fowler C.D.** Habenular 65 nicotinic receptor subunit signalling controls nicotine intake / Fowler CD, Lu Q, Johnson PM, Marks MJ, Kenny PJ.// Nature. 2011 Mar 31;471(7340):597-601.