

На правах рукописи

Асадуллин Азат Раилевич

**ДИНАМИКА ПОТРЕБЛЕНИЯ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В
РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН С УГЛУБЛЕННЫМ КЛИНИКО-
ГЕНЕТИЧЕСКИМ ИЗУЧЕНИЕМ ФОРМИРОВАНИЯ
ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЕЩЕСТВ ГРУППЫ СИНТЕТИЧЕСКИХ
КАТИНОВ**

Специальность 14.01.27 – наркология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Уфа – 2018

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Башкирский государственный
медицинский университет» Минздрава России

Научный консультант: Юлдашев Владимир Лабибович,
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: Петрова Наталия Николаевна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой психиатрии и наркологии
Санкт-Петербургского государственного
университета

Сиволап Юрий Павлович,
доктор медицинских наук, профессор кафедры
психиатрии и наркологии Первого Московского
государственного медицинского университета
имени И.М. Сеченова

Гречаный Северин Вячеславович,
доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой психиатрии и наркологии
Санкт-Петербургского государственного
педиатрического медицинского университета.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Ростовский государственный
медицинский университет» Минздрава России

Защита состоится 25 октября 2018 года в 10 часов 30 минут на заседании
диссертационного совета по Д 208.093.01 при ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени
В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения РФ по адресу: 192019,
Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени
В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения РФ по адресу: 192019,
Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3 и на сайте: <http://bekhterev.ru>

Автореферат разослан _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Бутома Борис Георгиевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. В Российской Федерации общее число потребителей наркотиков (включая больных наркоманией и лиц, употребляющих наркотики с вредными последствиями) в 2015 г. составило 544 563 человека, или 372,3 на 100 тыс. населения, что выше уровня 2014 г. на 3,1%. При этом уровень распространенности наркологических заболеваний составляет 3–5%, а с учетом скрытых или латентных форм может приближаться к 17–20% взрослого населения (Брюн Е.А., 2016; Киржанова В.В., 2016; Кошкина Е.А., 2016).

Одна из острых проблем современного общества – резкое увеличение производства и употребления новых синтетических наркотических веществ на фоне снижения показателей употребления классических наркотических средств – героина, кокаина (Коршунов В.А., 2017). Новые синтетические наркотики (далее – НСН) также известны в литературе как «легальные наркотики» (legal highs), «дизайнерские наркотики» (design drugs), «новые потенциально опасные химические вещества» (new potentially dangerous chemical substances) и «новые психоактивные вещества» (НПВ) (new psychoactive substances (NPS)) (Головко А.И., 2015; Мелентьев А.Б., 2015; Егоров А.Ю., 2017; Асадуллин А.Р., 2016; Davies S. et al., 2010; Strano-Rossi S. et al., 2012; Wink C.S. et al., 2015; Morris B., 2016; Campbell A. et al., 2017). Данные соединения являются аналогами природных, или ранее синтезированных психоактивных веществ (ПАВ), повторяющими их химическую структуру и биологическую активность. Эти препараты зачастую не попадают под запрет, действующий согласно международным антинаркотическим законам, и нередко используются для замещения контролируемых наркотиков, таких как, кокаин, метилendioксиметамфетамин (MDMA, экстази), метамфетамин и т.д. (Егоров А.Ю., 2015; Солдаткин В.А., 2016; Юлдашев В.Л., 2016; Spiller H.A. et al., 2011; De la Torre R. et al., 2015; Тутккё Е., 2015; Volkow N.D., 2016). При этом, они распространяются под видом «безвредных» наркотиков для рекреации (Бохан Н.А., 2015; Менделевич В.Д., 2016; Abbott R. et al., 2015; Karila L. et al., 2015; Helander A. et al., 2017).

Оценка распространенности НСН весьма затруднительна по многим объективным причинам, среди которых сложность диагностики (Martinotti G. et al., 2015; Kinyua J. et al., 2015; Jia W. et al., 2017), быстрый метаболизм (Takayama T. et al., 2014; Namera A. et al., 2015) и смазанность картины интоксикации на донозологическом этапе (Vazirian M. et al., 2015).

Одними из наименее изученных новых синтетических наркотических веществ являются вещества группы синтетических катинонов (далее – СК) (Головко А.И., 2015; Егоров А.Ю., 2016; Игумнов С.А., 2016; Крупицкий Е.М., 2016; Wiegand T.J. et al., 2012; German C.L. et al., 2014; Aarde S.M. et

al., 2016; Salomone A. et al., 2016; Botanas C.J. et al., 2017). Синтетические катиноны в Европе были впервые обнаружены в 2004 г., а в России – в 2010 г. С тех пор идентифицированы 103 новых разновидностей СК, из которых 57 – за период с 2014 по 2016 год. Согласно отчётам UNODC (2016), количество случаев обнаружения СК увеличилось со 142 в первой половине 2010 г. до 7997 в первой половине 2015 г. Salma M. Khaled (2016) сообщает, что в мировом масштабе средний процент использования НСН составляет 4,8% и имеет тенденцию к росту. Следует отметить, что детекция новых синтетических наркотических веществ, особенно СК (de Castro A. et al., 2014; González-Marino I. et al., 2016; Bade R. et al., 2017), трудна для высокопроизводительных лабораторий, поскольку комплекты иммуноанализа часто обладают низкой диагностической способностью (Spiller H. A. et al., 2012; Coppola M., 2014) или их просто не существует для вновь создаваемых веществ (Strano-Rossi S. et al., 2010; Rosenbaum C. D., 2014; Lendoiro E. et al., 2017; Tai S., 2017). В большинстве лабораторий используется скрининг, при помощи дорогостоящей жидкостной или газовой хроматографии тандемной масс-спектрометрии, являющийся сложным и трудоемким, поскольку для этих методов требуется подготовка проб и длительное время анализа (Prosser J. M., 2012; Concheiro M. et al., 2013; Bade R. et al., 2017).

Употребление СК, в последние годы, становится все более популярным (Spiller H. A. et al. 2011; Prosser J.M et al., 2012; Marinetti L. J. et al., 2013; Weinstein A. M. et al., 2017). Несмотря на понимание потенциального вреда этих веществ, практически отсутствуют научные исследования, описывающие биологические, социальные и психологические механизмы формирования зависимости, при использовании СК (German C. L et al., 2014; Karila L. et al., 2015; Patrick M. E. et al., 2016, Bade R. et al., 2017). Помимо вышеизложенного, значимость исследуемой проблемы подчеркивается обстоятельствами, связанными с агрессивным и противоправным характером распространения НСН (UNODC, 2015; Cuerden G. et al., 2017). Описано клиническое сходство с амфетаминами (Prosser J. M., 2012; Mercieca G. et al., 2018), однако сообщается о необходимости проведения дополнительных исследований, для понимания механизмов действия, токсикокинетики, клинических и психологических эффектов от этих агентов (Rosenbaum C. D. et al., 2012; German C. L. et al., 2014; Carnes S. et al., 2017; Lendoiro E. et al., 2017; John M. E., 2017).

Для формирования целостной картины болезней зависимости необходимо исследование индивидуально-психологических особенностей личности в совокупности с поведенческими и клиническими характеристиками аддикта (Илюк Р.Д., 2016). Как известно, потребление стимуляторов сопровождается повышенными возбудимостью и

агрессивным поведением (Ersche K. D. et al., 2012; Moreno-López L. et al., 2012), однако, у зависимых от СК данный феномен практически не изучен. В то же время, зависимые от стимуляторов, преимущественно употребляющие растительные катиноны проявляют повышенные эмоционально-импульсивные черты характера по сравнению со здоровыми добровольцами (Kalix P., 1985; Goldman D., 2005). Идентификация личностных эндофенотипов зависимости от СК может быть полезна для содействия рациональному развитию терапевтических и профилактических стратегий (Wilson B. et al., 2013; Lawrie S. M. et al. 2016). Также известно, что определенные личностные особенности, такие как замкнутость, отстраненность, повышенная тревожность, неспособность к коммуникации или же, напротив, чрезмерная общительность, демонстративность, потребность в новых ощущениях, чаще встречается у наркозависимых (Oetting E.R., 1987; Chassin, L., 2004; Compton, W.M., 2005; Malouff, J.M., 2007; Kotov R., 2010; Stautz K., 2013; Jessor R., 2017).

Одной из острых проблем любой зависимости является высокий риск суицида среди наркозависимых (Шитов Е. А. и др., 2015; Зотов П. Б. и др., 2016; Darvishi N. et al., 2015; Yuodelis-Flores C., 2016; Prince J., 2018). Как известно, зависимые от наркотических средств, совершают попытки самоубийства от 6 (Dragisic T., et al 2015; Weinstein A. M. et al, 2017; L Karila, et al 2015) до 14 раз чаще (Darke & Ross J., 2002), а показатель завершенных самоубийств среди наркоманов в 2-3 раза выше, чем среди мужчин, не являющихся наркоманами (Меринов А. В., 2012; Abebe W., 2018). Среди наркозависимых потребляющих СК и амфетамины наблюдается аналогичная картина (Zawilska J.B., 2015). S. Zaami (2018) сообщает о преобладающем количестве суицидов, среди зависимых от стимуляторов, в состоянии отмены.

По данным А.О. Кибитова (2015), 11–15% населения находятся в зоне повышенного генетического риска развития болезней зависимости от ПАВ. У данных лиц отмечены характерные особенности: быстрое прогрессирование заболевания, тяжелое течение (Кибитов А.О., 2015; Vardakou I., 2011; Allain F. et al., 2015; Belackova V. et al., 2017; Davis C. et al., 2013, Bachi K. et al., 2017).

Современная медицинская наркология и генетика определяют болезни зависимости следующим образом: это обширный класс хронических рецидивирующих заболеваний головного мозга, проявляющееся комплексом поведенческих нарушений, которые являются результатом взаимодействия генетических, биологических, психосоциальных факторов. (Анохина И.П., 2008; Кибитов А.О. 2015; Hiroi N., 2005; Davis C. et al., 2013; Fineberg N.A. et al., 2014; Botanas C.J. et al., 2014; Nestler E.J., 2014). При этом, нейрохимическим фундаментом

зависимости от ПАВ являются длительные патологические изменения в функционировании дофаминовой нейротрансмитерной системы мозга (системы подкрепления или «награды») (Анохина И.П., 2008; Фасхутдинова Г.Г., 2010; Хуснутдинова Э.К., 2014; Shueb E. et al., 2013; Yan J. et al., 2014; Valomon A. et al., 2014; Baransel Isir A. et al., 2016). Описаны, как наиболее вовлечённые в «систему подкрепления»: гены, контролирующие центральную дофаминовую нейромедиацию: пресинаптическое рецепторное звено - ген дофаминового рецептора 2 типа (*DRD2*) (Blum K. et al., 1997; Noble E. P., 2000; Le Foll B. et al., 2009; Clarke T. K. et al., 2014). Следует отметить, что полиморфный локус rs1800497, который вначале относили к гену рецептора дофамина *DRD2*, впоследствии, был идентифицирован как полиморфизм в пределах гена протеинкиназы - ген *ANKK1*, расположенный приблизительно в 10 т.п.н ниже гена *DRD2*. В исследовании *in vitro*, было установлено, что *TaqIA* полиморфный вариант гена *ANKK1* может опосредованно влиять на плотность рецептора *DRD2* (Cai et al., 2015). Описано постсинаптическое рецепторное звено - ген дофаминового рецептора 4 типа (*DRD4*) (Comings D. E. et al., 2000; Kreek M. J. et al., 2005; Mrug S., 2014). Также исследовано звено синаптического транспорта: ген белка-транспортера дофамина *SLC6A3* - его полиморфный локус rs28363170 и полиморфный локус rs2702 (Vandenbergh D. J. et al., 1992; Lohoff F. W. et al., 2010; Carlier N. et al., 2015).

Кроме того, Müller C.P. и Homberg J.R. (2007) была описана функциональная модель, раскрывающая важное модулирующее значение при формировании аддикций, путем взаимодействия с дофаминовой системой (Rojek S. et al., 2012; Dragisic T. et al., 2015; Halberstadt A.L., 2015; Nazari T., 2016; Turecki G., 2016). Интерес исследователей сосредоточен на генах, контролирующих центральную серотониновую нейромедиацию: полиморфный локус rs6313 гена рецептора серотонина *HTR2A* (Blum K. et al., 2000; Jakubczyk A. et al., 2012; Cao J. et al., 2014; - и полиморфный локус rs6296 гена рецептора серотонина *HTR1B* (Proudnikov D. et al., 2006; Cao J., 2013).

Согласно исследованиям классической медицинской генетики, роль наследственных факторов в развитии зависимости составляет, по разным оценкам, от 40% до 70% (Кибитов А.О., 2015; De la Torre R. et al., 2013; Nestler E.J., 2014). Установлено, что черты личности и особенности характера имеют определенный уровень генетического контроля (Бабынин Э.В., 2003; Benjamin J., 1996, 2000; Bouchard T.J., 2001; Dochtermann N.A., 2015). Учитывая вышеизложенное, можно констатировать, что в формировании зависимости от любых ПАВ, и СК, в частности, существенную роль могут играть генетические факторы, определяющие индивидуальную наследственную предрасположенность (Анохина И.П.,

2005; Кибитов А.О., 2013; Peele S., 1986; Goldman D., 2005; Brewer J.A., 2008; Bevilacqua L., 2009; Couto S.S., 2012; Ducci F., 2012; Levran O., 2015; Kalb F.M., 2017). Раннее выявление лиц с наследственной предрасположенностью, оценка индивидуального генетического риска, т.е. вероятности развития заболевания, которая обусловлена только генетическими факторами (Кибитов А.О., 2012) и, соответственно, проведение мероприятий, направленных на эффективную профилактику, могут значительно снизить заболеваемость наркоманией и алкоголизмом.

Таким образом, зависимость от ПАВ, и СК, в частности, имеет специфические особенности, но, возможно, протекает в рамках классического синдрома зависимости, сопровождается повышенной ауто и экзо агрессивностью, а в формировании и течении заболевания задействованы экзогенные и эндогенные факторы, изучение которых позволит повысить эффективность мероприятий по своевременной профилактике, диагностике и терапии, что и обуславливает актуальность нашего исследования.

Степень разработанности темы исследования. Современные представления о зависимости от СК в отечественной и зарубежной литературе связаны с пониманием этого явления как нового глобального опасного феномена наркотизации общества (Сумароков А.А., 2016; Головкин А.И., 2016; Егоров А.Ю., 2017; Yeap C.W., 2010; DEA, 2011; Watterson L.R., 2013; Shanks K.G., 2012; Glennon R.A., 2014; Chien G.C. et al., 2017). Классификация СК на сегодняшний день не унифицирована (Асадуллин А.Р., 2015; Головкин А.И., 2015; Drug Enforcement Administration, Department of Justice, 2014; Helander A., 2014; Karila L., 2015).

Неоднократно в медико-биологической литературе описывались действия синтетических катинонов на живые организмы:

- многочисленные исследования освещают вопросы биотрансформации и токсикокинетики СК (Martínez-Clemente J., 2013; Zaitseva K., 2014; Zawilska J.B., 2014);

- большое количество исследований посвящено описанию экспериментов, проведённых на крысах (Huang P.K., 2012; Motbey C.P., 2012; Aarde S.M., 2013; Hadlock G.C., 2011; Shortall S.E., 2013; Marusich J.A., 2012), исследуются процессы биотрансформации СК у людей (Sauer C., 2009; Meyer M.R., 2010; Uralets V., 2014);

- достаточно подробно изучены пути метаболизма отдельных представителей группы СК (Coppola M., 2012; Zaitseva K., 2014; Khreit O.I., 2013; Pedersen A.J., 2013; Shima N., 2014);

- в настоящее время распространённость потребления СК в мировом масштабе изучена недостаточно (Kenyon S., 2007; Yeap C.W., 2010; EMCDDA, 2010–2015; UNODC, 2010–2015; Watterson L.R., 2013; Péterfi A.,

2014). При этом, зачастую объектом изучения становятся лица, употребляющие СК, также, недостаточно исследований, описывающих формирование и особенности течения зависимости от стимуляторов с преимущественным потреблением СК (Dargan D.J., 2010, Carhart-Harris R.L., 2011; Sumnall H., 2013; Volkow N.D., 2016).

Ряд работ посвящен изучению распространенности СК по данным обращения пациентов в наркологические клиники и токсикореанимационные отделения после употребления наркотических веществ (James J.F., 2011; Wiegand T., 2012). Наряду с этим, некоторыми отечественными и зарубежными авторами проводятся исследования клинической картины употребления СК (Игумнов С.А., 2015; Сирота Н.А., 2016; Вагин Ю.Р., 2017; Karila L., 2011; Spiller H.A., 2011; Marusich J.A., 2012; Mas-Morey P., 2013; Banks M.L., 2014). Определенный интерес сосредоточен на изучении особенностей терапии и профилактики наркотизации СК, последствий и исходов их потребления (Мелентьев А.Б., 2015; Менделевич В.Д., 2015; Miotto K. et al., 2013; Valente M.J. et al., 2014; Dasgupta A., 2017; Australian R. et al., 2017).

Ведущие исследователи указывают на слабую изученность вопросов формирования и развития зависимости от стимуляторов, при преимущественном употреблении СК (далее – зависимость от СК) (Менделевич В.Д., 2015; Игумнов С.А., 2015; Сирота Н.А., 2016; Robinson T.E., Lopes G.M., 2013; Castaneto, M.S., 2014; Matsunaga T. et al., 2015; Chavant F. et al., 2016; Belin-Rauscent A., 2016; Rakhimkulova A.S., 2016; Evans-Brown M., 2017), недостаточно изучаются predispositional факторы, приводящие к употреблению и развитию зависимости от СК. Слабо изучены социальные и личностные особенности зависимых от СК.

В работах ряда зарубежных авторов установлены клинко-генетические ассоциации полиморфных вариантов генов, контролирующих обмен дофамина (*SLC6A3*) и серотонина (*5-HT*) с риском формирования зависимости от отдельных групп НСН (Connor C.E., 1986; Kahlig K.M., 2005; Fleckenstein A.E., 2007). (Fleckenstein A.E., 2007; Hadlock G.C., 2011; Baumann M.H., 2012; Martinez-Clemente J., 2012; Cameron K.N., 2013). Между тем, до сих пор остается практически не раскрытым вопрос о комплексном взаимодействии личностных и генетических факторов при формировании зависимости от СК.

Цель исследования:

Проанализировать динамику распространения, структуру потребления наркотических средств и новых синтетических психоактивных веществ методом скринингового химико-токсикологического исследования в Республике Башкортостан. Провести углубленное клиническое исследование особенностей интоксикации и формирования синдрома зависимости при употреблении синтетических

катинонов. Изучить генетические факторы предрасположенности к развитию зависимости от синтетических катинонов.

В соответствии с поставленной целью решаются следующие **задачи**:

1. Оценить динамику распространения, структуру употребления наркотических средств, психотропных веществ, а также новых синтетических наркотических веществ (синтетические каннабиноиды, амфетамины, синтетические катиноны) с 2013 по 2016 г. на основании данных химико-токсикологического обследования наркопотребителей.

2. В рамках скрининговых мероприятий определить преобладающее синтетическое наркотическое вещество в период с 2013 по 2016 г. на территории Республики Башкортостан.

3. Определить возрастные и половые особенности потребителей наркотических средств на территории Республики Башкортостан с 2013 по 2016 г. на основании данных химико-токсикологического обследования наркопотребителей.

4. Исследовать клинические проявления поведенческих и психических нарушений, связанных с потреблением синтетических катинонов. Выявить и проанализировать характерные симптомы и признаки острой интоксикации, а также клинические и психопатологические особенности формирования и течения синдрома зависимости от стимуляторов, вызванных преимущественным потреблением синтетических катинонов.

5. Изучить индивидуально-психологические характеристики, компоненты адаптационной системы личности, а также уровень агрессивности у лиц с зависимостью от синтетических катинонов и здоровых лиц.

6. Провести анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов-кандидатов дофаминергической системы *DRD2/ANKK1* (rs1800497), *DRD4* (rs4646984), *SLC6A3* (rs28363170), *SLC6A3* (rs2702), серотонинергической системы *HTR2A* (rs6313), *HTR1B* (rs6296) у лиц с зависимостью от синтетических катинонов и в контрольной группе индивидов.

7. Исследовать клинические особенности суицидального поведения и клинико-генетические ассоциации между полиморфными вариантами генов и суицидальным поведением зависимых от синтетических катинонов.

8. Изучить клинико-генетические ассоциации полиморфных вариантов генов *DRD2/ANKK1* (rs1800497), *DRD4* (rs4646984), *SLC6A3* (rs28363170), *SLC6A3* (rs2702), *HTR2A* (rs6313), *HTR1B* (rs6296) с характерными симптомами острой интоксикации, клиническими и психопатологическими особенностями формирования и течения синдрома зависимости у зависимых от синтетических катинонов.

9. Оценить ассоциацию полиморфных вариантов генов *DRD2/ANKK1* (rs1800497), *DRD4* (rs4646984), *SLC6A3* (rs28363170), *SLC6A3* (rs2702), *HTR2A* (rs6313), *HTR1B* (rs6296) с индивидуально-психологическими характеристиками лиц с зависимостью от синтетических катинонов.

Предметом исследования являются распространённость, динамика и структура употребления наркотических средств, психотропных веществ, а также новых синтетических наркотических веществ (синтетические каннабиноиды, амфетамины, синтетические катиноны) с 2013 по 2016 г. в РБ на основании данных химико-токсикологического обследования наркопотребителей, проводимого в рамках скрининговых мероприятий. Кроме того, в исследовании анализируются возрастные и половые характеристики потребителей ПАВ, и синтетических катинонов в частности, а также клинические проявления поведенческих и психических нарушений, связанных с потреблением синтетических катинонов без других медицинских осложнений, характерные симптомы и признаки острой интоксикации, клиника и психопатология, особенности формирования и течения синдрома зависимости от синтетических катинонов, индивидуальные психологические характеристики у больных, зависимых от синтетических катинонов, и особенности ассоциации полиморфных вариантов и аллелей генов *DRD2/ANKK1* (rs1800497), *DRD4* (rs4646984), *SLC6A3* (rs28363170), *SLC6A3* (rs2702), *HTR2A* (rs6313), *HTR1B* (rs6296) с формированием и тяжестью заболевания, развитием острых психотических расстройств, суицидальным поведением и индивидуально-личностными особенностями зависимых от синтетических катинонов.

Научная новизна исследования определяется следующим:

1. Впервые на основании выборки данных крупного российского региона показано изменение характера потребления наркотических веществ – от классических наркотических средств в сторону новых синтетических наркотических средств. Определено, что наиболее распространенными в РБ в период 2013–2016 гг. являются вещества группы синтетических катинонов. Проанализирован возрастной и гендерный состав наркопотребителей, потребляющих НСН, в регионе.

2. Впервые раскрыты закономерности формирования, течения, а также психические и поведенческие расстройства, вызванные зависимостью от синтетических катинонов.

3. Впервые проанализированы индивидуальные психологические особенности и показатели агрессии у больных, зависимых от синтетических катинонов. Рассмотрена проблема формирования зависимости с позиции представления о личностных подтипах и описаны

показатели и формы агрессии, пациентов, зависимых от синтетических катинонов.

4. Впервые проведено сравнительное исследование и определены характерные для наркомании от синтетических катинонов ассоциации полиморфных вариантов генов дофаминергической - *DRD2/ANKK1* (rs1800497), *DRD4* (rs4646984), *SLC6A3* (rs28363170), *SLC6A3* (rs2702), и серотонинергической - *HTR2A* (rs6313), *HTR1B* (rs6296) систем. Проведен анализ ассоциации исследуемых полиморфных вариантов генов *DRD2/ANKK1* (rs1800497), *DRD4* (rs4646984), *SLC6A3* (rs28363170), *SLC6A3* (rs2702), *HTR2A* (rs6313), *HTR1B* (rs6296) и формирования зависимости от синтетических катинонов. Определены клинико-генетические ассоциации между течением и типом наркотизации, развитием острых психотических расстройств и исследуемыми полиморфными вариантами генов у зависимых от синтетических катинонов. Выявлена связь полиморфных вариантов исследуемых генов *DRD2/ANKK1* (rs1800497), *DRD4* (rs4646984), *SLC6A3* (rs28363170), *SLC6A3* (rs2702), *HTR2A* (rs6313), *HTR1B* (rs6296) и индивидуально-психологических особенностей, зависимых от синтетических катинонов.

4. Выявлено наличие повышенного суицидального риска, проведен его клинический анализ и впервые изучены особенности распределения частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов *DRD2/ANKK1* (rs1800497), *DRD4* (rs4646984), *SLC6A3* (rs28363170), *SLC6A3* (rs2702), *HTR2A* (rs6313), *HTR1B* (rs6296) у зависимых от синтетических катинонов.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты исследования показали факт замещения классических наркотических средств синтетическими наркотическими веществами новой генерации в Республике Башкортостан. Определена наиболее распространенная группа новых синтетических наркотиков и наиболее употребляемое вещество из этой группы, возрастной и гендерный состав наркопотребителей групп опиоидов, растительного каннабиса и НСН, что может лечь в основу разработки целевых профилактических мероприятий и подготовить наркологическое сообщество к смене динамики обращаемости пациентов с зависимостью от данных веществ.

Использование итогов изучения особенностей клиники и течения зависимости от синтетических катинонов в клинической практике будет способствовать совершенствованию оказания наркологической помощи. Результаты исследования могут явиться основой для разработки стандартов оказания медицинской помощи больным зависимых от стимуляторов, с преимущественным потреблением синтетических катинонов.

Представленные результаты молекулярно-генетических исследований могут быть использованы для оценки генетического риска

развития наркологических заболеваний. Одной из важных возможностей молекулярно-генетического прогнозирования является предсказание динамики клинических проявлений и тяжести течения зависимости от ПАВ и стимуляторов, с преимущественным потреблением синтетических катинонов, в частности.

В работе раскрыты особенности суицидального поведения, молекулярно-генетические и индивидуально-психологические характеристики больных, зависимых от синтетических катинонов. Подтверждено, что использование подобных методик в наркологии будет способствовать расширению подходов к первичной профилактике, ранней диагностике, превентивной и персонифицированной терапии наркологических заболеваний.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. На основании данных скринингового химико-токсикологического исследования на территории Республики Башкортостан в период с 2013 по 2016 г. установлена смена структуры употребляемых наркотических веществ. Наиболее употребляемое наркотическое вещество – представитель группы синтетических катинонов – альфа-пирролидиновалерофенон (α-PVP), при этом выявлены гендерные и возрастные различия между потребителями разных ПАВ.

2. Психические и поведенческие расстройства, связанные с употреблением синтетических катинонов, имеют определенные особенности. Для интоксикации синтетическими катинонами характерны признаки изменения психического состояния в виде расстройства восприятия и мышления. Клиника зависимости от стимуляторов, с преимущественным потреблением синтетических катинонов сохраняет структуру синдрома зависимости и характеризуется быстрой прогрессивностью, повышенной суицидальной готовностью.

3. У пациентов, зависимых от стимуляторов с преимущественным потреблением СК по сравнению со здоровыми испытуемыми выявляются достоверно более высокие средние значения шкал «Паранойяльность», «Шизоидность», «Достоверность», «Психопатия» по данным опросника «СМОЛ», что указывает на превалирующий личностный профиль таких пациентов. Обследованные пациенты отличаются от здоровых лиц повышенными значениями шкал «Раздражение», «Косвенная агрессия», «Чувство вины», пониженными значениями шкалы «Негативизм» (согласно опроснику «Показатели и формы агрессии А. Басса и А. Дарки»), отражающими преобладание астенических форм психического реагирования при отсутствии явной агрессивной экспрессии.

4. Установлены ассоциации генотипов и аллелей генов дофаминергической и серотонинергической систем, характерные для

зависимых от стимуляторов, с преимущественным потреблением синтетических катинонов: повышение частоты аллеля rs1800497*A1 и генотипа rs1800497*A1/*A1 гена *DRD2/ANKK1*; генотипа rs4646984*S/*S гена *DRD4*; аллеля rs28363170*9 и генотипа rs28363170*9/*9 гена *SLC6A3*; генотипа rs2702*T/*C гена *SLC6A3*, по сравнению со здоровыми индивидами.

5. Выявлены клинико-генетические ассоциации между наличием полиморфных вариантов генов дофаминергической и серотонинергической систем с клиническим фенотипом заболевания и индивидуально-личностными особенностями больных, зависимых от синтетических катинонов: генотипов rs1800497*A1/*A1 гена *DRD2*; rs28363170*9/*10 гена *SLC6A3*; rs6296*C/*C; rs6296*C/*G гена *HTR1B*, rs2702*C/*T гена *SLC6A3*, с тяжестью клинических проявлений, прогрессивностью заболевания, частотой формирования осложнений, развитием острых психотических расстройств. Обнаружена повышенная суицидальная готовность у носителей генотипов rs1800497*A1/*A1 гена *DRD2*, rs28363170*9/*9 гена *SLC6A3* и rs6313*C/*C гена *HTR2A* у пациентов зависимых от синтетических катинонов. Установлена ассоциация полиморфных вариантов генов дофаминергической и серотонинергической систем и индивидуально-личностных особенностей больных согласно методике «СМОЛ». В группе зависимых определены ассоциации между высокими баллами по шкале «Истерия» с генотипом rs28363170*9/*10 гена *SLC6A3*; по шкале «Депрессия» – rs6313*T/*C гена *HTR2A*, а также ассоциация высоких показателей агрессии и гнева согласно методике Басса–Дарки по шкале «Подозрительность» – генотипа rs6296*C/*C гена *HTR1B*; по шкалам «Косвенная агрессия» и «Индекс враждебности» - генотип rs2702*T/*T гена *SLC6A3*.

Апробация и внедрение результатов исследования. Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на международных и российских научных конгрессах и конференциях, в том числе: на Республиканской межвузовской конференции «Здоровая семья – Здоровое общество», прошедшей в рамках Недели Здравоохранения, приуроченной к заседанию Российско-Китайской ассоциации медицинских университетов ШОС и БРИКС, г. Уфа (25 мая 2015 года); на VI Национальном Всероссийском конгрессе по социальной психиатрии и наркологии с международным участием «Общественное психическое здоровье: настоящее и будущее», г. Уфа (18–20 мая 2016 года); на 81-й Республиканской итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых Республики Башкортостан, г. Уфа (19 апреля 2016 года); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Психиатрия – любовь моя», г. Ростов-на-Дону (23–24 сентября

2016 года); на Третьей ежегодной научно-практической конференции с международным участием «Дроздовские чтения» на тему «Сочетанная патология в психиатрии и наркологии: проблема диагностики, терапии, реабилитации и ресоциализации», г. Москва (15–16 ноября 2016 года); на научно-практической конференции «Актуальные вопросы психиатрии и наркологии», г. Томск (1 ноября 2016 года); на Всероссийской конференции с международным участием, посвященной памяти В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург (18–19 мая 2017 года); на практической конференции с международным участием «Современная наркология: достижения, проблемы, перспективы развития», г. Москва (14–15 июня 2017 года); на научно-практической конференции «Современные тенденции развития психиатрической помощи: от региональных моделей к общей концепции», г. Екатеринбург (14–15 сентября 2017 года); на II Международном конгрессе помогающих профессий, г. Уфа (21–23 сентября 2017 года); на научно-практической конференции «Актуальные вопросы общей и судебной психиатрии», г. Ижевск (19 октября 2017 года), на семинаре Европейской коллегии нейропсихофармакологии (ECNP) (23 – 25 марта 2018 г., г. Волгоград), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти профессора Р.Я. Вовина, г. Санкт-Петербург (17–18 мая 2018 года).

Основные положения исследования были представлены на конкурс молодежной премии Республики Башкортостан имени генерал-лейтенанта полиции В.И. Кокина в 2015 г., по итогам которого был получен диплом 1-й степени (1-е место).

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре психиатрии и наркологии с курсом ИДПО и кафедре психотерапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, на кафедре охраны здоровья и безопасности жизнедеятельности и факультете психологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный педагогический университет им. М. Акмуллы».

Полученные результаты применяются в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Республиканская клиническая психиатрическая больница» Министерства здравоохранения РБ; Государственном автономном учреждении здравоохранения «Республиканский клинический психотерапевтический центр» Министерства здравоохранения РБ; Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Республиканский наркологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения РБ; Государственном автономном учреждении здравоохранения «Оренбургский областной

клинический наркологический диспансер»; Альметьевском филиале Государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканский наркологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Татарстан.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных в ходе исследования результатов подтверждена применением современных клинических, экспериментально-психологических, молекулярно-биологических и биостатистических подходов и объемом проведенной работы.

Результаты исследования, в основном, соответствуют данным, представленным в отечественной и зарубежной литературе. Проведенный статистический анализ подтверждает достоверность полученных результатов. Выводы полностью и в строгой логической последовательности отражают полученные результаты.

Личный вклад. Автором лично разработана идея и дизайн исследования. Все результаты, представленные в работе, получены при непосредственном участии автора, начиная с этапа планирования, разработки методических подходов и их выполнения, сбора первичных данных, создания банка ДНК больных зависимых от СК и контрольных групп сравнения, проведения экспериментальных исследований, статистического анализа полученных данных, обобщении и апробации полученных результатов на конференциях различного уровня, а также написания и оформления статей в научные журналы и рукописи диссертации и автореферата.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 68 печатных работ, в том числе 27 статей в журналах, рекомендуемых ВАК по теме диссертации 2 в базе данных SCOPUS.

Базовая гипотеза исследования. На основе подробного изучения динамики распространённости наркотических веществ в мире, в России и РБ, результатов личных клинических наблюдений мы предположили наличие тенденции к замещению классических наркотических средств новыми синтетическими наркотическими веществами и превалирование среди них группы синтетических катинонов (Головко А.И., 2015; Асадуллин А.Р., 2016; Юлдашев В.Л., 2016; Morris B., 2016; Campbell A. et al., 2017). Существуют особенности проявления интоксикации и картины зависимости от СК, особенности психопатологической картины зависимости (Marusich J.A. et al., 2012), и личности зависимого (Vandrey R., et al., 2012; Hill S.Y. et al., 2016), часто наблюдается суицидальное

поведение у зависимых от СК (Antypa N. et al., 2012; Jasiewicz A. et al., 2014; Aknouché F. et al., 2017).

Для формирования любой зависимости, необходимо нарушение функционирования дофаминергической и, возможно, серотонинергической систем (Анохина И.П., 2008; Yamaguchi Y., 2015; Okita K. et al., 2016; Botanas C.J. et al., 2017).

А.О. Кибитов (2015), описал наличие «генетической предрасположенности, закрепленной на уровне генома в виде неких структурных и, соответственно, функциональных особенностей генов», обуславливающих контроль дофаминовой и серотониновой нейромедиации, которая в итоге, может приводить к индивидуальным особенностям формирования зависимости и ее клинической картины (Kelly P.J. et al., 2017). Наиболее ярко эти механизмы могут быть изучены при обследовании зависимых от стимуляторов, СК в частности, вызывающие грубые изменения психики (Tyrkkö E., 2016; Berihu B.A. et al., 2017; Giv M.J., 2017).

Нами было выдвинуто предположение, что в Республике Башкортостан происходит замещение употребления классических наркотических средств НСН (Урицкий Б.Л., 2015; Юлдашев В.Л., 2017). Доминирующее положение среди наркотических веществ занимают средства группы СК. Картина поведенческих и психических нарушений, связанных с потреблением СК, клиника и психопатологические особенности формирования и течения синдрома зависимости от СК имеют свои характерные черты.

В своем исследовании мы предположили наличие клинко-генетических ассоциаций между частотами генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов *DRD2/ANKK1* (rs1800497), *DRD4* (rs4646984), *SLC6A3* (rs28363170), *SLC6A3* (rs2702), *HTR2A* (rs6313), *HTR1B* (rs6296) и формированием, тяжестью заболевания, развитием острых психотических расстройств, суицидального поведения и личностных особенностей у больных, зависимых от СК. Генетический полиморфизм, определяющий особенности интоксикации и формирования клиники зависимости от СК, индивидуально-психологические характеристики, степень адаптивности личности, а также уровень агрессивности у лиц с зависимостью от СК, до сих пор остается практически не изученным.

Объём и структура диссертации определяются целями и задачами исследования. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы,

включающего 568 источников (из них 108 на русском языке и 460 на иностранных языках), и приложения. Работа иллюстрирована 63 таблицами и содержит 41 рисунок. Общий объем диссертационного исследования – 352 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В исследовании использовались клинический, клинико-психопатологический, экспериментально-психологический, химико-токсикологический, молекулярно-генетический и статистический методы.

Оценка распространенности динамики и смена структуры употребляемых наркотических веществ в РБ. Возрастные и гендерные характеристики потребителей ПАВ.

За период 2013–2016 гг. в химико-токсикологической лаборатории ГБУЗ «Республиканский наркологический диспансер № 1» Минздрава РБ в ходе дополнительного медицинского освидетельствования представителей группы риска для определения состояния опьянения, обусловленного приемом ПАВ, обследовано 33 945 человек в возрасте от 15 до 55 лет. Целью обследования было проведение химико-токсикологического исследования и выявление наличия ПАВ в организме. У каждого обследованного после подписания добровольного информированного согласия (самостоятельно либо законным представителем) был собран биоматериал – моча.

Для обнаружения психотропных веществ и (или) продуктов их метаболизма в моче у обследованных использовался метод газовой хромато-масс-спектрометрии с применением газового хроматографа Agilent 7820, масс-селективного детектора Agilent 5975 (Agilent, США), колонки капиллярной HP-5MS (внутренний диаметр 25 мкм, длина 30 м, толщина пленки 0,25 мкм). Подготовка проб осуществлялась с использованием неферментативного гидролиза. Анализ хроматограмм с целью идентификации компонентов проб проводили по программе ChemStation G1701DA и AMDIS (The Automatic Mass Spectral Deconvolution and Identification System, NIST).

Результаты химико-токсикологических исследований заносились в «Журнал регистрации химико-токсикологических исследований», форма № 453/у-06, согласно Приказу Минздравсоцразвития РФ от 27.01.2006 № 40 «Об организации проведения химико-токсикологических исследований при аналитической диагностике наличия в организме человека алкоголя, наркотических средств, психотропных и других токсических веществ», где указывались: дата забора биосред, детектированное вещество, пол и возраст. Далее, из общего числа

исследований были отобраны результаты в количестве 16 771, в которых обнаружены наркотические и потенциально опасные психоактивные вещества и которые сгруппированы нами по типу принимаемого ПАВ, гендерным и возрастным характеристикам.

Клинические и психологические методы исследования. В рамках изучения закономерностей развития, течения психических и поведенческих расстройств, а также индивидуальных психологических особенностей у больных, зависимых от СК, было проведено углубленное клиническое и экспериментально-психологическое обследование 349 человек, из которых группу больных составили 182 мужчин, проходивших стационарное лечение в 2013–2016 гг. в Республиканском наркологическом диспансере № 1 Министерства здравоохранения Республики Башкортостан. Средний возраст больных составил $23,7 \pm 0,8$ года. Контрольная группа была представлена 167 здоровыми мужчинами (средний возраст $22,8 \pm 0,6$ года).

Критерии включения: F 15.2 Синдром зависимости от стимуляторов, регулярное употребление синтетических катинонов в течение последнего полугодия, отсутствие иных зависимостей, кроме как от кофеина и табака, возраст от 18 лет, родившиеся в Республике Башкортостан, этнические татары, достоверно знающие этническую принадлежность и родословную родителей по второе колено, основное время проживавшие на территории республики, отсутствие родственных связей между обследуемыми, мужской пол, не менее чем двукратное обнаружение в течение полугодия, до момента обращения, в моче методом газовой хромато-масс-спектрометрии (Strack R., 2017) синтетических катинонов и (или) продуктов их метаболизма (a-PVP, MDPV и пр.).

Критерии невключения: в исследование не включались те, кто не дал добровольного информированного согласия, пациенты с верифицированной сопутствующей психопатологией (шизофрения, биполярное аффективное расстройство, эпилепсия), выраженной неврологической симптоматикой, с когнитивными и выраженными мнестическими нарушениями, с тяжелой соматической патологией, женский пол, принадлежность к любой другой этнической группе, кроме татар, зависимость от других ПАВ (кроме кофеина и никотина).

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, несоблюдение условий протокола, пересмотр ранее установленного диагноза зависимости от СК по вновь открывшимся обстоятельствам.

В контрольную группу вошли соматически и психически здоровые мужчины, максимально тождественные опытной группе по возрасту, родившиеся и проживающие на территории РБ, той же национальности. Каждый из обследуемых обеих групп был проинформирован о характере

проводимого научного исследования, возможных осложнениях, ожидаемых результатах. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом БГМУ. Набор участников производился в 2013–2016 гг.

Каждый пациент, прошедший предварительный отбор, заполнял специальную карту опроса и проходил структурированное клиническое интервьюирование. Карта, составленная согласно диагностическим критериям МКБ-10, являлась основным инструментом клинического исследования и включала в себя данные анамнеза.

Все пациенты и здоровые лица проходили экспериментально-психологическое исследование с использованием опросников «Показатели и формы агрессии А. Басса и А. Дарки» (Buss-Durkey Inventory, 1957) в адаптации А.К. Осницкого (1998) и сокращённого многофакторного опросника для исследования личности («СМОЛ») в адаптации В.П. Зайцева и В.Н. Козюли (1981).

Молекулярно-генетические методы исследования. Материалом для молекулярно-генетических исследований послужили 349 образцов ДНК, полученные из венозной крови. Кровь набирали в пробирки со стандартным консервантом (1 мл глюгицира) в соотношении 4:1. До выделения ДНК кровь хранили при температуре +4 С не более 2 недель. Для получения ДНК необходимой степени чистоты и достаточного молекулярного веса использовали фенольно-хлороформный метод выделения ДНК из крови, описанный Мэтью (Mathew C.C., 1984). Анализ полиморфных локусов *DRD2/ANKK1* (rs1800497), *DRD4* (rs4646984), *SLC6A3* (rs28363170), *SLC6A3* (rs2702), *HTR2A* (rs6313), *HTR1B* (rs6296) проводили с помощью метода ПЦР (полимеразной цепной реакции) синтеза ДНК с использованием амплификатора «Терцик» (ДНК-технология, Россия) и ПДРФ (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) - анализом с последующим электрофорезом в 7 % полиакриламидном геле. Результаты ПЦР визуализировали в ультрафиолетовом свете в трансиллюминаторе Vilbert Lourmart TFX-20M.

Генотипирование ДНК проводилось в Центре молекулярно-генетических исследований при кафедре генетики ФГБОУ ВО «Башкирский государственный педагогический университет им. М. Акмуллы».

Методы статистической обработки данных. Статистический анализ полученных данных осуществляли по программе Statistica ver. 6.1 (Stat. Soft, США, Serial number AXXR902E261711FAN4) в соответствии с предлагаемыми системой процедурами. Для парных сравнений средних количественных переменных использовался t-критерий Стьюдента. Для оценки динамических значений и множественных оценок средних использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и F-

критерий Фишера. Определены значения отношения шансов (OR). Сравнение частотных параметров встречаемости признака осуществляли с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона, а сравнение долей в парных выборках производили с помощью специализированного Т-критерия для сравнения пропорций. Значимыми считали различия при $p < 0,05$. В случае множественных сравнений для установления уровня значимости различий использовали апостериорный критерий Бонферрони.

Статистическая обработка генетических данных производилась с использованием IBM SPSS 20.0. Для выявления различий частот генетических переменных использовался критерий Пирсона (χ^2). Относительный риск (отношение шансов, OR, odds ratio) при сравнении групп оценивали как вероятность попадания носителя того или иного аллеля/генотипа в одну из групп сравнения с 95% доверительным интервалом (CI 95%). Различия признавали статистически достоверными при $p < 0,05$. Также, для оценки роли полиморфизмов, как предиктора употребления ПАВ, использовали бинарную логистическую регрессию с двумя вариантами исхода: есть зависимость / нет зависимости.

Соответствия распределения частот генотипов изученных локусов согласно равновесию Харди–Вайнберга оценивались при помощи точного теста Фишера с использованием on-line программы DeFinetti, размещенной на сайте Мюнхенского института генетики человека (Германия) по адресу в сети Интернет: <http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>.

Результаты исследования и обсуждение

Анализ динамики распространения, структуры употребления, возрастных и гендерных характеристик потребителей наркотических средств, психотропных веществ, а также новых синтетических наркотических веществ с 2013 по 2016 г. на территории Республики Башкортостан.

В основу выборки были положены результаты положительных проб с единой ХТЛ Республики Башкортостан, куда доставлялись все подозрительные на содержание ПАВ биопробы со всей Республики. Были получены частоты встречаемости групп наркотических средств и непосредственно наркотических веществ. Для определения распространенности в РБ была определена доля наркопотребителей, непосредственно от общего числа жителей РБ в соответствующие годы – 4 060 957 -2013 г.; 4 069 698 -2014 г.; 4 071 987 – 2015 г.; 4 071 064 – 2016 г. человек (Башкортостанстат, 2017). Для каждой из групп веществ были определены половые и возрастные характеристики.

Детальный анализ исследуемой группы показал следующие значения (табл. 1).

Таблица 1.

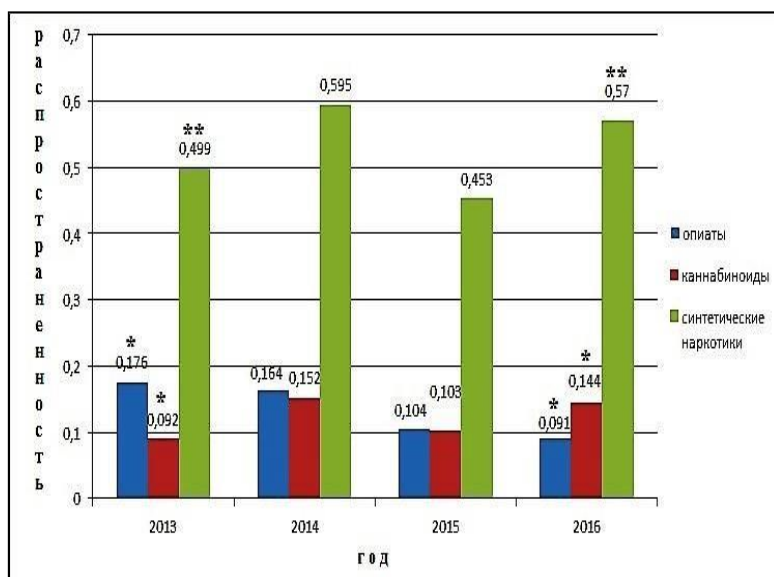
Показатели возрастного и гендерного состава обследованных за 2013–2016 годы.

Год	Число обследованных	Пол		Возраст (лет)		
		муж.	жен.	муж.	жен.	Средний
2013	4344	3926* (90,38%)	418* (9,62%)	29,84±9,53	31,92±9,92	29,56±9,68
2014	4526	4024* (88,91%)	502* (11,09%)	32,85±8,91	31,70±10,94	32,95±9,17
2015	3227	2817* (87,3%)	410* (12,7%)	32,44±9,78	30±10,94	30,625±8,73
2016	4674	4157* (88,94%)	517* (11,06%)	32,04±10,01	31,04±12,09	32,15±10,29
общее	16771	14924* (88,88%)	1847* (11,12%)	31,79±9,55	31,16±10,97	31,32±9,47

Примечание: * – указана статистическая достоверность большей частоты освидетельствования мужчин, чем женщин ($p=0,001$)

Всего за четыре года был отобран для описания 16 771 человек – 14 924 мужчины и 1847 женщин (88,88% против 11,12%, $p=0,001$). Средний возраст всех испытуемых – $31,32 \pm 9,47$ года. Как видно из представленных далее данных, гендерный и возрастной состав в течение четырех лет менялся незначительно, изменения были цикличны.

Как показал анализ, с 2013 по 2016 г. часть наркопотребителей принимала синтетические наркотики, при этом существенного изменения доли потребления НСН не происходило. Начиная с 2013 г. отмечалось поступательное снижение среднего количества потребителей группы опиоидов (с 0,176 наркопотребителя на 1000 здоровых человек в 2013-м до 0,091 наркопотребителя на 1000 здоровых человек в 2016-м, в 1,92 раза, $p=0,001$). Что касается синтетических наркотиков и каннабиноидов наблюдалось циклическое изменение численности их потребителей – увеличение и уменьшение. Однако среднее количество потребителей группы каннабиноидов и синтетических наркотиков в 2016 г. было больше, чем в 2013-м: для каннабиноидов – 0,092 на 1000 здоровых человек против 0,144 (увеличение в 1,54 раза, $p=0,001$), для синтетических наркотиков – 0,499 против 0,570 потребителей на 1000 здоровых человек (увеличение в 1,14 раза, $p=0,02$). Полученные данные отражают общую тенденцию перехода наркопотребителей на употребление синтетических



наркотических средств, среди которых преобладают вещества двух групп — синтетических каннабиноидов и синтетических катинонов (рис. 1).

Рис. 1. Средние значения уровня потребления различных групп наркотических средств в Республике Башкортостан в 2013–2016 годах (на 1000 человек).

Примечание: * – указаны достоверные различия в уровне потребления веществ в 2013 и 2016 годах ($p=0,001$); ** – указаны достоверные различия в уровне потребления веществ в 2013 и 2016 годах ($p=0,02$). \

Распространённость, динамика и структура употребления наркотических веществ группы опиоидов в 2013–2016 гг. Несмотря на факт замещения классических наркотических средств новыми синтетическим наркотическими веществами, удельный вес группы опиоидов остается достаточно высоким (рис. 2). Если в 2013 г. доля наркопотребителей опиоидов в возрасте от 16 до 40 лет была распределена равномерно (доли от 15,42% до 20,80%), то в 2016 г. основное потребление сместилось в возрастные группы 31–35 и 36–40 лет (30,46% и 32,40% соответственно).

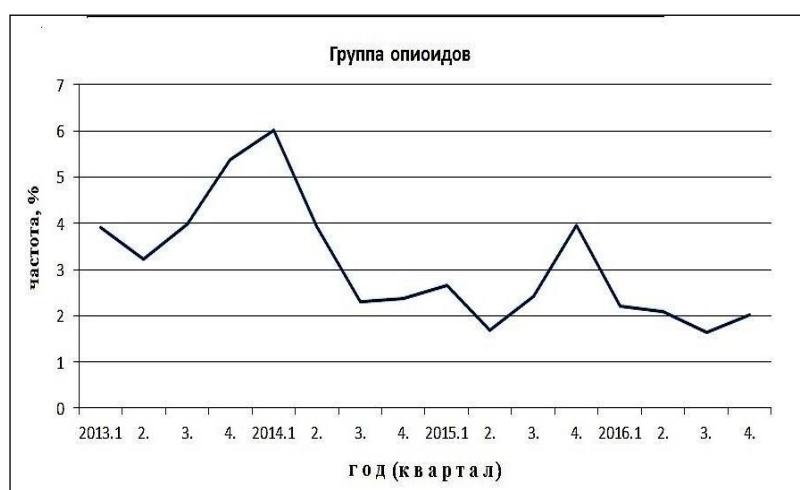


Рис. 2. Динамика выявления наркотических средств группы опиоидов в 2013–2016 гг.

Примечание: шагом диаграммы является процент выявленных веществ группы опиоидов за квартал (1, 2, 3, 4) от всех веществ, обнаруженных в биосредах за определенный год (в период 2013–2016).

Смещение преобладающего возраста потребления стало происходить, начиная с 2014 г. Если в 2013 г. основной возрастной группой потребления были 31–35-летние ($20,80 \pm 6,31$), то в 2016 г. – 36–40-летние ($32,40 \pm 15,85$). В изучаемый временной отрезок происходит значительное увеличение доли лиц, потребляющих наркотические средства группы опиоидов, в возрасте 41–45 лет (с $6,29 \pm 5,87\%$ в 2013 г. до $19,71 \pm 11,11\%$ в 2016 г., в 3,13 раза, $p=0,001$). Увеличилась доля наркопотребителей в возрасте 46–50 лет ($6,26\%$ в 2016 г. против $4,58\%$ в 2013 г.). Доля людей этого возраста повысилась в 1,36 раза ($p=0,02$). По сравнению с 2013 г. значительно уменьшилась часть потребителей опиоидов в возрасте 16–20, 21–25 и 26–30 лет ($18,67 \pm 7,45\%$ против $0,67 \pm 1,28\%$, $16,27 \pm 10,11\%$ против $1,51 \pm 2,18\%$ и $17,97 \pm 8,59\%$ против $8,96 \pm 13,69\%$, в 27,8 раза, 10,8 раза и 2 раза соответственно; $p=0,001$). При этом доля потребителей в возрасте 31–35 и 36–40 лет увеличилась ($30,46 \pm 18,58\%$ против $20,80 \pm 6,31$ и $32,40 \pm 15,85\%$ против $15,42 \pm 8,38\%$; в 1,46 и 2,1 раза, $p=0,001$). Таким образом, приведенные выше данные указывают на повышение возраста наркопотребителей, отдающих предпочтение потреблению веществ группы опиатов, о чём свидетельствует повышение доли потребителей в возрасте старше 40 лет.

Гендерный состав на протяжении всего периода с 2013 по 2016 г. оставался стабильным: в среднем за четыре года 88,13% от общего числа наркопотребителей составляли мужчины. Соотношение женщин и мужчин

за исследуемые годы составило: 2,73:7,47 ($p=0,001$) (рис. 3).

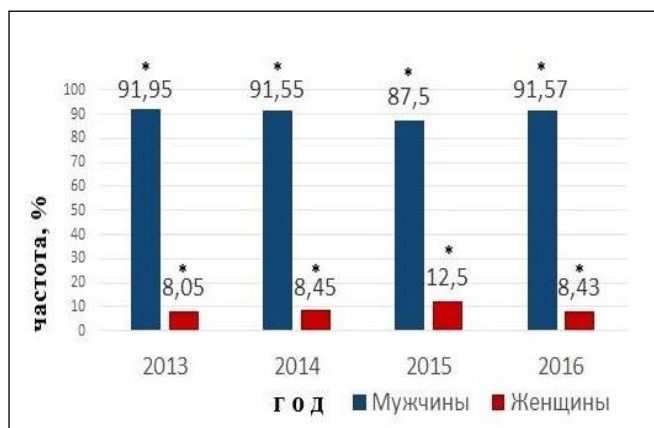
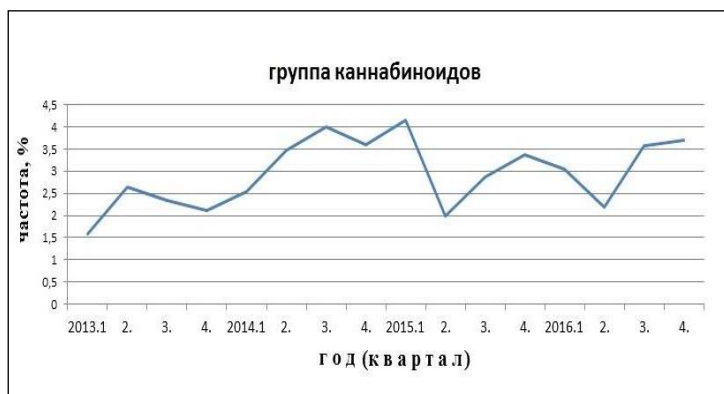


Рис. 3. Гендерный состав в % потребителей наркотических средств группы опиоидов в 2013–2016 гг.

Примечание: * – указана статистическая достоверность большей частоты свидетельствования мужчин, чем женщин ($p=0,001$)

Распространённость, динамика и структура употребления наркотических веществ группы каннабиноидов в 2013–2016 гг. Полученные нами результаты демонстрируют повышение потребления каннабиноидов в 2016 по сравнению с 2013 г. (рис. 4).

В последние два года (2015, 2016) во втором квартале происходит снижение потребления каннабиноидов, а к концу года – постепенный рост. Доля потребителей каннабиноидов 16–20 лет уменьшилась с $18,26\%$ в 2013 г. до $6,28\%$ в 2016 г., т. е. в 2,91 раза ($p = 0,001$). Доля наркопотребителей в возрасте 21–25 лет также стала меньше ($22,08\%$ в 2013 г. против $15,91\%$ в



2016 г. в 1,39 раза, $p=0,001$), при этом она увеличилась по сравнению с 2015 годом (11,80% против 15,91%, в 1,34 раза, $p=0,001$). Доля потребителей в возрасте 26–30 лет в период с 2013 по 2016 г. практически не изменилась и составила 21%.

Рис. 4. Динамика выявления средств группы каннабиноидов в 2013–2016 гг.

Примечание: шагом диаграммы является процент выявленных веществ группы каннабиноидов за квартал (1, 2, 3, 4) от всех веществ, обнаруженных в биосредах за определенный год (в период 2013–2016).

Начиная с 2014 г. наблюдался резкий рост части наркопотребителей в возрасте 31–35 лет. В 2016 г. она уменьшилась по сравнению с 2015 годом (30,29% против 24,52%, в 1,23 раза, $p=0,003$), однако все равно была существенно выше, чем в 2013 г. (24,52% против 18,35%, увеличение в 1,34 раза, $p=0,001$). Доля жителей в возрасте 36–40, увеличивалось с 12,48% в 2013 г. против 19,36% в 2016 г., в 1,55 раза ($p=0,001$). Доля 41–45-летних увеличилась с 6,14% до 9,08%, в 1,48 раза ($p=0,001$). В 2016 г. наблюдалось значительное повышение доли 46–50-летних потребителей каннабиноидов: до 4,38%, по сравнению с 2013 годом (1,59%) – в 2,75 раза ($p=0,001$). В период с 2013 по 2016 г. преобладающая доля потребителей каннабиноидов сместилась с 21–25 лет (22,08%) к 31–35-летним (24,52%). Установленные факты указывают на то, что происходит смещение возраста целевых потребителей в 2016 г. по сравнению с 2013 г. в сторону повышения возраста.

Полученные данные демонстрируют увеличение средней доли мужчин (рис. 5) среди лиц – потребителей каннабиноидов (от среднего уровня в 83,52% в 2013 г. до 99,18% в 2016 г., в 1,18 раза, $p=0,016$). Соотношение женщин и мужчин за исследуемые годы составило: 1,93: 8,07 соответственно ($p=0,001$).



Рис. 5. Гендерный состав в % потребителей наркотических средств группы каннабиноидов в 2013–2016 гг. (средние значения).

Примечание: * – обозначена достоверность большей частоты встречаемости мужчин, чем женщин ($p=0,001$); ** – показано достоверное увеличение доли мужчин-потребителей каннабиноидов в 2016 г. по сравнению с 2013 г. ($p=0,016$)

Особенности потребления синтетических наркотических веществ в 2013–2016 гг. Наиболее интересные результаты нами были получены при анализе потребителей НСН. Ниже на рис. 6 показана динамика выявления синтетических наркотиков в 2013–2016 гг. и их процент от общего количества освидетельствованных за квартал (1/4 года).

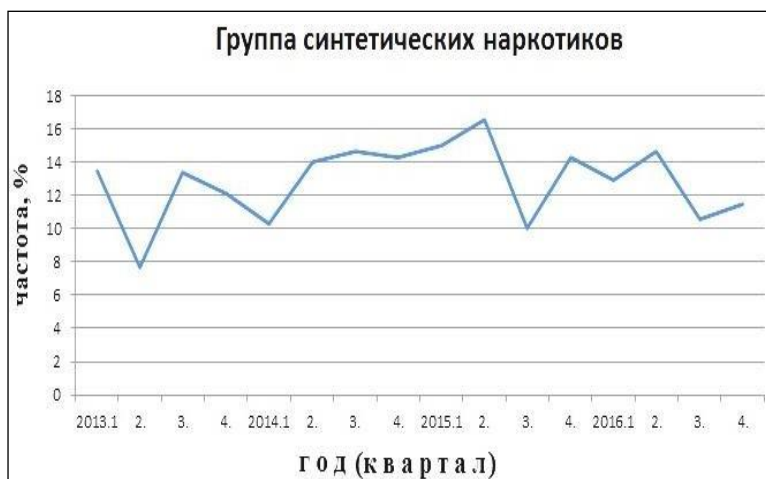


Рис. 6. Динамика выявления синтетических наркотических средств в 2013–2016 гг.

Примечание: шагом диаграммы является процент выявленных веществ группы синтетических наркотиков за квартал (1, 2, 3, 4) от всех веществ, обнаруженных в биосредах за определенный год (в период 2013–2016).

Было установлено, что средняя доля мужчин-потребителей синтетических наркотиков за 2013–2016 гг. составила 90,64%, женщин –

9,36%. Таким образом, количество мужчин превышало количество женщин в 9,68 раза ($p=0,001$) (рис. 7).



Рис. 7. Гендерный состав (%) потребителей синтетических «дизайнерских» наркотических средств в 2013–2016 гг. (средние значения).

Примечание: * показаны достоверные различия долей

мужчин и женщин в потреблении за рассмотренный период ($p=0,001$)

Нами было установлено, что гендерный состав потребителей синтетических наркотиков в 2013–2016 гг. менялся незначительно. Преобладающее потребление сместилось с 16–20 и 21–25 лет до 26–30 и 31–35 лет (26,04% и 23,47% для 2013 года и 24,12% и 20,35% для 2016 года). Если в 2013 г. основная группа потребителей представляла 16–20-летнюю возрастную категорию, то в 2016 г. – это уже 26–30-летние. Доля потребителей в возрасте 16–20 и 21–25 уменьшилась (26,04% и 23,47% для 2013 года до 11,14% и 16,96% для 2016 года соответственно – в 2,34 и 1,38 раза, $p=0,001$ и $p=0,01$). Доля 26–30-летних потребителей синтетических наркотических средств осталась практически неизменной, а вот 31–35

летних – увеличилась: с 15,62% в 2013 г. до 20,35% в 2016 г. (в 1,30 раза, $p=0,02$). Увеличилась также доля 36–40-летних и 41–45-летних (10,94% против 17,08%, увеличение в 1,56 раза, и 0,88% против 8,52%, увеличение в 9,68 раза, $p=0,001$). Доля потребителей синтетических наркотиков в возрасте 46–50 лет также повысилась: с 0,54% до 1,22% (в 2,25 раза, $p=0,001$) с резким увеличением в 2015 г., которое почти нивелировалось в 2016 г.

Исходя из полученных данных, можно говорить о том, что потребление синтетических наркотиков в период с 2013 по 2016 г. смещается от молодых наркопотребителей к более взрослым.

Мы также провели детальный анализ потребления самых популярных синтетических наркотиков. Он показал преобладание следующих видов наркотических средств: а-PVP, АВ-CHMINACA, АВ-FUBINACA, ADB-PINACA-F (и ее метаболиты), PB-22F. Условно их можно разделить на три большие группы: синтетические катиноны (аPVP, MDPV), синтетические индазольные каннабомиметики (АВ-CHMINACA, АВ-FUBINACA, ADB-PINACA-F (и ее метаболиты)), индольные каннабомиметики (PB-22F). После проведенного исследования было определено, что наиболее популярным синтетическим наркотическим средством на территории РБ с 2013 по 2016 г. был наркотик группы СК: альфа-пирролидинавалерофенон (а-PVP). Мы изучили динамику выявления НСН в биологических средах освидетельствуемых на территории Республики Башкортостан в период с 2013 по 2016 г. Результаты анализа представлены на рис. 8.

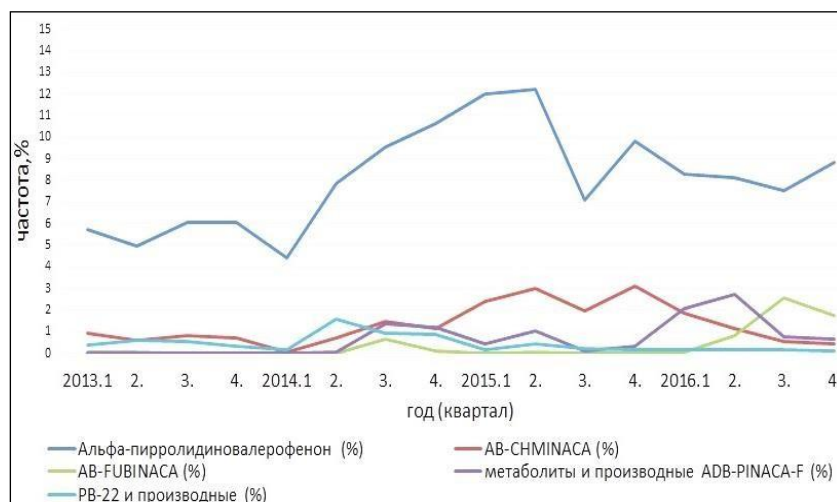


Рис. 8. Выявление НСН в 2013–2016 гг.

Примечание: шагом диаграммы является процент выявленных НСН за квартал (1, 2, 3, 4) от всех веществ, обнаруженных в биосредах за определенный год (2013–2016).

Данная диаграмма демонстрирует достаточно высокий уровень потребления альфа-пирролидинавалерофенона (а-PVP). Диаграмма показывает, что употребление а-PVP в третьих кварталах 2015 и 2016 годов снижается, однако в четвертых кварталах опять увеличивается.

Другой разновидностью синтетических наркотиков являются «спайсы» – синтетические каннабимиметики, которые можно разделить на

две группы: индазольные и индольные. Одним из них является АВ-CHMINACA, относительно мало токсичный индазольный каннабимиметик. Исходя из данных, представленных на рис. 8, видно, что пик выявления пришелся на второй и четвертый кварталы 2015 года. Другим распространенным на территории Республики Башкортостан наркотиком является каннабимиметик АВ-Fubinaca, более токсичный, чем АВ-CHMINACA.

Данные, представленные на диаграмме, позволяют увидеть резкое повышение выявления данного синтетического каннабимиметика в 2016 г. и менее значительное – в третьем квартале 2014 года.

Еще более токсичными для потребителей являются синтетический каннабиноид ADB-PINACA-F и его производные (ADB-CHMINACA, ADB-FUBINACA, MDMB-N-Bz-F). Выше показана динамика выявления его и его производных, а также метаболитов в исследуемых биологических средах в 2013–2016 гг. Обнаружено повышение частоты выявления ADB-PINACA-F и его производных начиная со второго квартала 2014 г. Пик выявления пришелся на второй квартал 2016 г., затем пошел на убыль. Также замечено, что выявление данного вида каннабимиметиков снижалось в третьем квартале как 2015, так и 2016 года.

Один из немногих индольных каннабимиметиков, до сих пор активно выявляемых на территории Республики Башкортостан, – PB-22, а также его фторированное производное PB-22F. На рис. 8 показана динамика выявления этого типа спайсов в 2013–2016 гг.

Данные, представленные на рисунке 8 демонстрируют резкое увеличение обнаружения PB-22 и его производных во втором квартале 2014 года и дальнейший его спад до начала 2015 года. Во втором квартале 2015 года было небольшое увеличение его выявления, а начиная с третьего квартала 2015 года и до конца 2016 г. – снижение.

При исследовании уровня распространенности ПАВ в Республике Башкортостан в 2013–2016 гг. нами обнаружено, что уровень потребления НСН составляет до половины от всех детектированных наркотических средств. Как показало наше исследование, молодых наркопотребителей опиоидов становилось меньше с течением времени (средний общий возраст $38,20 \pm 5,54$ года в 2016 г. против $30,95 \pm 10,65$ года в 2013 г., увеличение в 1,23 раза, $p=0,01$). В группе потребителей каннабиноидов также наблюдалось увеличение среднего возраста наркопотребителей, хотя оно и не было таким значительным (средний общий возраст $29,06 \pm 10,04$ года в 2013 г. против $32,79 \pm 7,81$ года в 2016 г., увеличение в 1,12 раза, $p=0,017$). Было определено, что возрастные различия в потреблении каннабиноидов и синтетических наркотиков не являлись статистически значимыми. Также выявлено достоверное повышение среднего возраста потребителей опиатов по сравнению с НСН, в 1,25 раза ($p=0,002$).

Показано, что средний возраст лиц, потребляющих синтетические наркотики, практически не изменился в период с 2013 по 2016 г., в то время как для лиц, принимающих наркотические средства, относящиеся к группе опиоидов, наблюдалось повышение среднего возраста.

В результате исследования были получены следующие результаты:

1) средний возраст потребителей наркотических средств группы опиоидов составил 38,20 года, группы растительных каннабиноидов – 32,79 года, синтетических дизайнерских НС – 28,36 года;

2) гендерное соотношение (женщин и мужчин) потребителей группы опиоидов – 2,73:7,47; каннабиноидов – 1,93:8,07; НСН – 0,98:9,02 соответственно.

3) в потреблении синтетических наркотических средств в период с 2013 по 2016 г. на территории Республики Башкортостан преобладал синтетический катинон альфа-пирролидиновалерофенон (α-PVP).

Согласно результатам сторонних исследований, были получены схожие данные о структуре употребления, возрастных и гендерных различиях. Например, Wille S. M. R. et al. (2017) исследуя 558 образцов крови и 199 образцов слюны, полученных в ходе профилактического контроля водителей в Бельгии установили наличие НСН у 11% исследуемых и идентичные нашему исследованию результаты гендерной стратификации. Полученные нами значения среднего возраста наркопотребителей различных групп согласуются с результатами ряда работ европейских (Dargan P. I. et al., 2010; Prosser J. M. et al., 2012;), китайских (Wu L. T. et al., 2012; Tang M. et al., 2015) и американских (Han B. et al., 2012) исследователей. Однако Han B. et al., 2012 указывает средний возраст потребителей опиума в США как 49,3 лет, причиной которого может быть определенный дизайн и критерии отбора. Большинство исследований гендерного соотношения потребителей наркотиков, сочетаются с результатами нашего исследования (Martell B. A. et al., 2005; Enteen L. et al., 2010). Преобладание СК на нелегальном наркорынке мира, в том числе и среди заключенных, где всегда преобладали опиаты и растительная марихуана (Miller B. L. et al., 2017), также подтверждается многочисленными исследованиями (NIDA, 2016, EMCDDA, 2017). Таким образом, структура употребления, возрастные и гендерные характеристики в РБ, соответствуют общемировым тенденциям.

Клинические проявления поведенческих и психических нарушений, связанных с зависимостью от СК

Клинические проявления интоксикации СК характеризуются расстройствами восприятия и дисфункциональным поведением. Это, в первую очередь, субъективное ускорение мышления у подавляющего большинства исследуемых (98%), выраженная эмоциональная лабильность (87%) и субъективное чувство отставания мысли от эмоций (74%).

Большая часть опрошенных, зависимых от СК (81,3%) отметили повышение сексуальной активности на фоне интоксикации с постепенным снижением ее по мере прогрессирования зависимости.

Выявлены свойственные для интоксикации СК особенности психопродукции в виде дереализации, которая выражалась в чувстве постоянного изменения формы предметов (58,46%) и изменения расстояния до предметов (17,58%).

Аффективные нарушения у зависимых от СК в фазе интоксикации были следующие: эйфория у 112 (61,5%), повышение работоспособности – 102 (56%); ощущение физического комфорта – 91 (50%); бредовые: переживание ужаса и страха – 83 (45,6%), идеи преследования – 74 (40,6%); нарушение сознания в виде ощущение просветления мышления – 83 (45,6%); ощущение умения/желания летать – 51 (28%); мистические и религиозные переживания – 21 (11%) обследованных. По завершении стадии интоксикации СК (после однократного потребления) через 1,838 ($\pm 1,187$) дня у 168 (92,3%) пациентов выявлялись тревожно-депрессивные расстройства, длительность которых составляла 3,088 ($\pm 2,3$) дня.

При анализе картины зависимости от СК обнаружены специфические особенности, однако, в целом, определено типичное протекание в соответствии с основной симптоматикой синдрома зависимости, которая характеризуется наличием следующих признаков: выраженная тяга к наркотику, изменение толерантности, утрата количественного и ситуационного контроля, повышение затрат времени на поиск наркотика, прогрессирующее забвение иных интересов (кроме связанных с наркотизацией), абстинентный синдром и использование других веществ для облегчения синдрома отмены.

При проведении клинического анализа синдрома зависимости у группы больных было обнаружено, что подавляющее большинство – 170 (93,4%) опрошенных пациентов – отмечали наличие компульсивного влечения к приему вещества, время формирования которого составляло 3,62 ($\pm 3,5$; средняя ошибка 0,29) недели с момента первого употребления. По субъективной оценке степени выраженности этого симптома у больных зависимостью от стимуляторов, с преимущественным приёмом СК было проведено разделение следующим образом: отсутствие – у 9 (4,94%); слабая – у 33 (18,13%), средняя – у 43 (24,19 %); выраженная – у 48 (26,37%) и очень тяжелая (невыносимая) – у 49 (26,37%) опрошенных.

В результате структурированного клинического интервью было определено, что по окончании третьего месяца с начала приема СК большинство обследованных – 152 (83,5%) – показали значительное увеличение времени и сил (финансовых, физических и моральных) на добывание, прием и восстановление после приема вещества. Также, у подавляющего большинства зависимых от СК – 160 (87,9%) – нарушена способность контролировать длительность приема и дозировку вещества.

Усталость от наркотизации, но продолжение приёма веществ для достижения психически комфортного состояния отметили 154 (84,6%) человека, при этом среднее время появления данного клинического симптома составляло 4,34 ($\pm 3,72$) месяца.

Аналогично определен значительный рост толерантности при употреблении СК до 5,4 ($\pm 4,3$) раз по истечении трех месяцев и до 7,5 ($\pm 4,815$) – шести месяцев, по сравнению с исходным уровнем.

Выявлено использование иного ПАВ с целью облегчения или избегания синдрома отмены от СК – у 145 (79,7%) человек. Описан преимущественный тип приема СК в виде так называемого марафона – у 145 (79,7%) человек.

Нами было определено наличие синдрома отмены при употреблении СК у 182 (100%) пациентов, при этом среднее время формирования составляло 6,2 ($\pm 4,5$) недели с начала употребления, а длительность – 2 ($\pm 1,49$) дня.

Наиболее частыми клиническими нарушениями в картине абстинентного синдрома у зависимых от СК были: неусидчивость – 86 (47,25%); неглубокий сон с частыми пробуждениями – 72 (39,56%); выраженная тревога – 54 (29,67%); диспепсические расстройства – 22 (12,08%); галлюцинации – 36 (19,78%). Большинство пациентов отмечали аффективные и соматические нарушения после купирования АС (60,98%) в течение 17,48 ($\pm 4,49$) дней.

Аналогично был определен прогрессирующий отказ от других интересов и удовольствий, кроме как потребления вещества у 163 (89,6%) респондентов.

Результаты нашего исследования согласуются с данными исследований ряда зарубежных исследований (Jerry J. et al., 2012; Amaratunga P. et al., 2013; Bozkurt M. et al., 2014). Кроме того, результаты исследования влияния СК на людей, сочетаются с результатами изучения механизмов потребления наркотических средств на лабораторных моделях обезьян (Gugelmann H. et al., 2014), крыс и мышей (Panlilio, Goldberg, 2007; Glennon, Young, 2011). Рядом авторов описаны характерные симптомы синдрома отмены (Glennon R. A., 2017; Corkery J. M. et al., 2018) и предпринимаются попытки создания инструментов для отслеживания выраженности симптомов катиноновой зависимости (Cavanagh J. J. et al., 2018). При этом, одним из актуальных вопросов исследований является классификация СК, как одного из веществ группы стимуляторов, или же как самостоятельной, новой, группы веществ, имеющих свой подход к диагностике, профилактике и лечению (German C. L. et al., 2014; Cavanagh J. J. et al., 2018; Miller B. L. et al., 2018). В результате нашего исследования было показано, что формирование зависимости от СК протекает в рамках формирования зависимости в целом, но имеет свои специфические особенности.

Индивидуальные психологические особенности у больных, зависимых от синтетических катинонов.

При изучении индивидуальных психологических особенностей у больных, зависимых от СК, по сравнению с группой здоровых, был использован сокращённый многофакторный опросник для исследования личности («СМОЛ») в адаптации В.П. Зайцева и В.Н. Козюли (1981). Обнаружено, что для зависимых от СК по сравнению с группой здоровых при анализе средних значений характерными явились повышенные показатели по шкалам «Депрессия» ($p=0,0282$), «Паранойяльность» ($p=0,0187$); «Шизоидность» ($p=0,0087$); «Достоверность» ($p=0,0102$), «Психопатия» ($p=0,0196$). Тогда как по шкалам «Ипохондрия», «Истерия», «Психастения», «Гипомания», «Ложь», «Коррекция» статистически значимые отличия между исследуемыми группами не обнаружены (табл. 2).

Таблица 2.

Распределение результатов экспериментально-психологического исследования зависимых от СК согласно сокращённому многофакторному опроснику для исследования личности («СМОЛ») в адаптации В.П. Зайцева и В.Н. Козюли (1981) (среднее значение выборки).

Шкала	Группа больных			Группа здоровых			Достоверность (p)
	N	Mean	Std. Err.	N	Mean	Std. Err.	
Ипохондрия	182	51,7	0,71	167	48,2	0,82	0,52
Депрессия	182	55,2	0,81	167	46,4	0,79	0,02*
Истерия	182	53,4	0,92	167	50,2	0,97	0,187
Психопатия	182	57,8	1,04	167	40,5	0,93	0,0196*
Паранойяльность	182	60,2	0,85	167	40,5	0,79	0,0187*
Психастения	182	56	0,92	167	54,7	0,87	0,73
Шизоидность	182	59,4	0,90	167	35,3	1,03	0,0087*
Гипомания	182	55,7	1,01	167	58,1	0,86	0,8
Ложь	182	50,6	0,78	167	42,1	0,79	0,497
Достоверность	182	58,1	0,89	167	47,3	0,85	0,0102*
Коррекция	182	51,4	0,86	167	49,1	0,92	0,87

Примечание: N – общее число; Mean – среднее; Std. Err. – стандартная ошибка; статистическая значимость различий между группами: * – $p \leq 0,05$ (частотный анализ).

Согласно интерпретации сокращённого многофакторного опросника для исследования личности («СМОЛ») в адаптации В.П. Зайцева и В.Н. Козюли (1981) нами определено, что пациенты, зависимые от СК, характеризуются как злопамятные, импульсивно-агрессивные, обидчивые люди, имеющие склонность к формированию и развитию сверхценных идей. Они предрасположены к шаблонному поведению, навешиванию

ярлыков, часто конфликтуют с окружающими, повсеместно насаждая свои убеждения и взгляды, по их мнению, единственно верные; предрасположены к переоценке своих успехов. Отмечено сочетание повышенной ранимости и сенситивности с эмоциональным отчуждением и холодностью в социальных отношениях. У них отсутствует удовольствие от повседневных радостей, имеется слабый пик эмоционального ответа.

Анализ свидетельствует о выраженном нарушении социальной адаптации:

такие индивиды импульсивны или аффективно неустойчивы, однако не склонны к продуцированию конфликтов, характеризуются пренебрежением социальными ценностями и нормами; перепадами настроения, склонностью к обидам, низким порогом возбудимости и чувствительности.

В результате проведенных психологических исследований личности с использованием опросника «Показатели и формы агрессии А. Басса и А. Дарки» (Buss-Durkey Inventory) (1957) в адаптации А.К. Осницкого (1998) получены следующие результаты, которые отражены в табл. 3.

Таблица 3.

Результаты психологического исследования зависимых от СК и здоровых лиц с использованием опросника «Показатели и формы агрессии А. Басса и А. Дарки» (Buss-Durkey Inventory) (1957) в адаптации А.К. Осницкого (1998).

Шкала	Группа больных			Группа здоровых			Достоверность (р)
	N	Mean	Std. Err.	N	Mean	Std. Err.	
Физическая агрессия	182	5,1	0,17	167	4,1	0,23	0,068
Косвенная агрессия	182	5,6	0,12	167	4,8	0,09	0,048*
Раздражение	182	6,7	0,39	167	6,2	0,27	0,024*
Негативизм	182	3,5	0,19	167	6,9	0,33	0,201
Обида	182	3,8	0,15	167	6,2	0,11	0,149
Подозрительность	182	9,3	0,15	167	8,3	0,14	0,036*
Вербальная агрессия	182	6,2	0,25	167	2,6	0,2	0,247
Чувство вины	182	9,8	0,18	167	10,9	0,19	0,033*
Индекс враждебности	182	6.55	0,66	167	4,8	0,19	0,097
Индекс агрессивности	182	6	0,49	167	4,3	0,31	0,104

Примечание: 1. N – общее число; Mean – среднее; Std. Err. – стандартная ошибка; статистическая значимость различий между группами: * – $p \leq 0,05$ (частотный анализ).

Результаты психологического исследования, представленные в таблице 3, позволили установить статистически значимые повышенные значения таких шкал, как: «Чувство вины» ($p=0,033$); «Подозрительность» ($p=0,036$); «Раздражительность» ($p=0,036$); «Косвенная агрессия»

($p=0,048$); «Индекс враждебности» ($p=0,039$). В то же время не были выявлены статистически значимые различия по шкалам «Физическая агрессия», «Негативизм», «Обида», «Вербальная агрессия», «Индекс агрессивности».

Таким образом, согласно адаптированной методике интерпретации, предложенной А.К. Осницким (1998), можно предположить, что для подавляющего большинства обследуемых зависимых от СК характерны: агрессия, косвенно направленная на другое лицо; готовность, при незначительном возбуждении, к неадекватному по силе проявлению грубости, вспыльчивости; осторожность и напряженность по отношению к посторонним; убежденность субъекта в том, что он является недостаточно хорошим человеком. Обследуемые напряжены, сенситивны, имеют низкий порог возбудимости, склонны к несоразмерной резкости и ответной грубости при неадекватной степени раздражения.

Анализ полиморфных вариантов генов-кандидатов у зависимых от синтетических катинонов и индивидов контрольной группы

С целью установления генетических маркеров повышенного риска формирования зависимости от СК нами было проведено генотипирование полиморфных локусов генов дофаминовой – *DRD2/ANKK1* (rs1800497), *DRD4* (rs4646984), *SLC6A3* (rs28363170), *SLC6A3* (rs2702) – и серотониновой – *HTR2A* (rs6313), *HTR1B* (rs6296) систем у обеих групп исследуемых (табл. 4).

Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов дофаминергической системы с развитием зависимости от синтетических катинонов

Большинство исследований по изучению генетической предрасположенности к развитию зависимости посвящено генам дофаминергической системы (Фасхутдинова Г.Г., 2010; Хуснутдинова Э.К., 2014; Кибитов А.О., 2015, Elhawary, 2015), поскольку дофаминергическая система занимает центральное место в патогенезе данного заболевания (Анохина И.П., 2008; Shoeb E. et al., 2013; Yan J. et al., 2014; Valomon A. et al., 2014; Baransel Isir A. et al., 2016).

Таблица 4

Частоты встречаемости аллелей и генотипов по изучаемым локусам.

	Здоровые	Зависимые		Здоровые	Зависимые
<i>DRD2/ANKK1</i> (rs1800497)			<i>SLC6A3</i> (rs28363170) Расчет с учетом 8=9, 11=10.		
Аллели (n=700)	n=336	n=364	Аллели (n=700)	n=336	n=364
A1	33,0%(111)	42,6%(155)	*9	38,7%(130)	54,1%(197)*

*A2	67%(225)	57,4%(209)	*10	61,3%(206)	45,9%(167)
Генотипы	n=168	n=182	Генотипы	n=168	n=182
*A1/*A1	15,5%(26)	28,0%(51)*	*9/*9	20,8%(35)	38,5%(70)*
*A1/*A2	35,1%(59)	28,0%(53)	*9/*10	35,7%(60)	31,3%(57)
*A2/*A2	49,4%(83)	42,9%(78)	*10/*10	43,5%(73)	30,2%(55)
DRD4 (rs4646984)			SLC6A3 (rs2702)		
Аллели (n=700)	n=336	n=364	Аллели (n=700)	n=336	n=364
*S(2)	22,3%(75)	17,3%(63)	*C	57,4%(193)	59,1%(215)
*L(3)	77,7%(261)	82,7(301)	*T	42,6%(143)	40,9%(149)
Генотипы	n=168	n=182	Генотипы	n=168	n=182
*S/*S	10,7%(18)	3,9%(7)	*C/*C	30,4%(51)	25,3%(46)
*S/*L	23,2%(39)	26,9%(49)*	*C/*T	54,2%(91)	67,6%(123)*
*L/*L	66,1%(111)	69,2%(126)*	*T/*T	15,5%(26)	7,1%(13)
SLC6A3 (rs28363170)			HTR2A (rs6313)		
Аллели (n=700)	n=336	n=364	Аллели (n=700)	n=336	n=364
*8	1,5%(5)	3,0%(11)	*G	31,8%(107)	33,8%(123)
9	37,2%(125)	51,1%(186)	*A	68,2%(229)	66,2%(241)
10	57,7%(194)	45,9%(167)	Генотипы	n=168	n=182
*11	3,6%(12)	0	*G/*G	7,7%(13)	13,2%(24)
Генотипы	n=168	n=182	*A/*G	48,2%(81)	41,2%(75)
*8/*10	2,9%(5)	6,0%(11)	*A/*A	44,0%(74)	45,6%(83)
*9/*9	20,8%(35)	38,5%(70)*	HTR1B (rs6296)		
*9/*10	25,6%(43)	25,3%(46)	Аллели (n=700)	n=336	n=364
*10/*10	43,5%(73)	30,2%(55)	*A	65,8%(221)	63,7(232)
*9/*11	7,1%(12)	0	*G	34,2%(115)	36,3%(132)
			Генотипы	n=168	n=182
			*A/*A	39,9%(67)	36,3%(66)
			*A/*G	51,8%(87)	54,9(100)
			*G/*G	8,3%(14)	8,8%(16)

Примечание. Статистическая значимость различий между группами: * p<0.05, аллели с низкой частотой встречаемости учитывали, как, аллель *8 равен *9; *11 равен *10.

Анализ ассоциации полиморфных локусов rs1800497 DRD2/ANKK1 с развитием зависимости от синтетических катинонов

У больных с зависимостью от СК и здоровых индивидов контрольной группы проведен анализ функционального полиморфизма rs1800497 гена DRD2 (замена нуклеотидов C/T). Согласно ряда данных, аллель rs1800497*A1 гена DRD2 повышает риск развития зависимости от ПАВ (Кибитов А.О., 2016; Munafo M. R., 2007). Полиморфный локус rs1800497 находится в гене DRD2/ANKK1 на хромосоме 11q23.2. Описано, что наличие полиморфизма rs1800497 является фактором риска развития зависимости от опиоидов (Hou et al., 2009; Vereczkei et al., 2013). Ряд

других исследований демонстрируют связь данного полиморфизма при развитии алкоголизма (Le Strat Y. et al., 2016; Katsarou M. S. et al., 2017).

Проведенные нами молекулярно-генетические исследования показали, что частота аллеля rs1800497*A1 гена *DRD2* достоверно выше в группе больных 42,6% (155), по сравнению с контрольной здоровой группой 33,0% (111) ($\chi^2=6,759$, $df=1$, $p=0,09$, OR - (95% CI) 1,210(1,051; 1,393), ТКФ ($p=0,01$ (2-сторон), 0,006(1-сторон).

При применении регрессионного анализа методом условного включения удалось построить модель, объясняющую 1,3% дисперсии (R квадрат Нэйджелкерка=0,013) и предсказывающую 54,3% вероятного исхода (табл. 5).

Таблица 5.

Результаты логистической регрессии аллеля rs1800497*A1 гена *DRD2/ANKK1* (rs1800497A1)

		Коэффициент регрессии В	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	Степень свободы	Значимость (p)	Exp(B)	95% Доверительный интервал для EXP(B)	
								Нижняя граница	Верхняя граница
Шаг 1 ^a	аллель rs1800497*A1	,408	,157	6,731	1	,009	1,503	1,105	2,045
	Константа	-,074	,096	,590	1	,443	,929		
a. Переменные, включенные на шаге 1: аллель rs1800497*A1.									

Аллель rs1800497*A1 гена *DRD2* повышает вероятность потребления ПАВ на 50,3% ($p=0,009$, $Exp(B)= 1,503$; 95% [1,105; 2,045]).

Проведенный анализ частот генотипов показал наличие достоверных различий в группе больных по сравнению с контрольной группой: $\chi^2=8,046$, $df=2$, $p=0,018$. ТКФ=8,086.

При проведении попарных сравнений частот генотипов пары *A1/*A1-*A1/*A2 гена *DRD2/ANKK1*, было обнаружено, что частота генотипа rs1800497 *A1/*A1 гена *DRD2/ANKK1* достоверно выше в группе больных 49% (51), по сравнению с контрольной группой 30%(26) ($\chi^2=6,595$, $df=1$, $p=0,010$. ТКФ $p=0,012$ (2-сторон.), $p=0,008$ (1-сторон). После применения поправки Бонферрони при множественных сравнениях ($x3$), было подтверждено различие достоверных различий: $p=0,030$, ТКФ $p=0,036$ (2-сторон.), $p=0,024$ (1-сторон), OR - (95% CI) 1,4(1,088; 1,801).

При проведении попарных сравнений частот генотипов пары *A1/*A2-*A2/*A2 гена *DRD2/ANKK1* достоверных различий в частотах генотипов не обнаружено ($p=0,855$).

При проведении попарных сравнений частот генотипов пары *A1/*A1-*A2/*A2 гена *DRD2/ANKK1* было выявлено, что частота генотипа *A1/*A1 гена *DRD2/ANKK1* достоверно выше в группе больных 39,5% (51), по сравнению с контрольной группой 23,9%(26), ($\chi^2=6,638$, $df=1$, $p=0,010$. ТКФ $p=0,012$ (2-сторон.), $p=0,007$ (1-сторон). После применения поправки Бонферрони при множественных сравнениях ($x3$), $p=0,03$, ТКФ $p=0,036$ (2-сторон.), $p=0,021$ (1-сторон), OR - (95% CI) 1,367(1,091; 1,713), было подтверждено наличие достоверных различий.

При применении регрессионного анализа методом условного включения удалось построить модель, объясняющую 3,1% дисперсии (R квадрат Нэйджелкерка=0,031) и предсказывающую 55,1% вероятного исхода (табл. 6).

Таблица 6

Результаты логистической регрессии по полиморфному локусу rs1800497 гена *DRD2/ANKK1*

		Коэффициент регрессии В	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	Степень свободы.	Значимость (p)	Exp(B)	95% Доверительный интервал для EXP(B)	
								Нижняя граница	Верхняя граница
Шаг 1 ^a	rs1800497 <i>DRD2</i>			7,856	2	,020			
	rs1800497*A1/*A1 <i>DRD2</i>	,736	,288	6,529	1	,011	2,087	1,187	3,670
	rs1800497*A2/*A2 <i>DRD2</i>	-,045	,246	,034	1	,855	,956	,590	1,549
	Константа	-,062	,158	,155	1	,694	,940		
a. Переменные, включенные на шаге 1: Ген rs1800497 <i>DRD2</i>									

Генотип rs1800497*A1/*A1 гена *DRD2/ANKK1* увеличивает вероятность потребления ПАВ на 108,7% или в два раза ($p=0,011$, $Exp(B)=2,087$; CI 95% [1,187; 3,670].

Полученные нами результаты согласуются с результатами исследований данного полиморфного локуса в других популяциях. Blum et al. (1990) исследовал связь между полиморфным локусом rs1800497 гена *DRD2* и зависимостью от алкоголя и обнаружил более чем восьмикратный повышенный риск алкоголизма у лиц, несущих аллель rs1800497*A1 гена *DRD2/ANKK1*. Этот вывод был подтвержден рядом последующих исследований у аддиктов (Amadeo et al. 1993; Berggren et al. 2006; Comings et al. 1991; Nietala et al. 1997; Овчинников и соавт. 1999; Parsian et al. 1991). Однако, были получены и противоположные результаты, отрицающие связь зависимости и данного аллеля (Anghelescu et al. 2001; Bolos et al.

1990; Cook et al. 1992; Gelernter et al. 1991; Goldman et al. 1992; Sander et al. 1999). Вышеуказанные исследования в основном проводились в европейских (и Европейско-американских) популяциях. Также, была описана ассоциация полиморфного локуса rs1800497 гена *DRD2/ANKK1* с развитием зависимости от никотина у европейцев и американцев (Dahl et al., 2006; David et al., 2007; Johnstone et al., 2007; Lerman, Jepson et al., 2014; Malaiyandi et al., 2016), и от наркотических средств (Goldstein, R., Volkow, N. D., 2002; Vijayan et al., 2007; Arab, Elhawary, 2015; Mehić-Basara N., 2015; Matsusue A., et al., 2018). Также, полученные данные согласуются с результатами крупного мета-анализа, опубликованного Deng X. D. et al., 2015 году в ходе которого была найдена ассоциация rs1800497 гена *DRD2/ANKK1* с опишной и каннабиноидной зависимостями.

Анализ ассоциации полиморфных локусов rs4646984 *DRD4* с развитием зависимости от синтетических катинонов

Ген *DRD4* расположен на 11-й хромосоме (11p15.5) и содержит в своей нуклеотидной последовательности несколько полиморфных участков, влияющих на его функциональную активность и задействован в генетических механизмах формирования темперамента, некоторых расстройств нейropsychической сферы и формировании аддикции (Ахмадеева Г.Н. и др., 2011; McCracken J. T. et al., 2000; Mitsuhashi H., 2016).

У больных и здоровых индивидов контрольной группы проведен анализ частоты полиморфизма гена *DRD4* обусловленного ins/del участком длиной 120 нуклеотидов в промоторном регионе (локус *DRD4 120bp INS*). Исследованный нами полиморфный локус представляет собой дубликацию участка длиной 120 пар нуклеотидов в промоторном регионе (5'-UTR) гена *DRD4* (1,24 кб выше от иницирующего кодона). Он содержит сайты связывания нескольких транскрипционных факторов, что обуславливает его влияние на экспрессию гена (Хуснутдинова Э.К., 2013). Данный локус может содержать от 1 до 4 копий 120-нуклеотидного фрагмента, количество которых влияет на уровень экспрессии гена: описано ее уменьшение при увеличении числа копий повтора (Li T. et al., 2004; Kunoe N., 2015). Чаще всего выявляются два варианта аллелей – короткий, содержащий одну копию повтора (S), и длинный, представляющий собой его дубликацию (L) (Seaman M. I. et al., 1999).

В результате анализа, достоверных различий по частотам аллеля rs4646984*L гена *DRD4* не обнаружено ($p=0,096$). Анализ распределения частот VNTR-полиморфизма гена *DRD4* показал наличие достоверных различий: $\chi^2=6,376$, $df=2$, $p=0,041$. ТКФ=6,344.

При проведении попарных сравнений частот генотипов пары *S/*S-*S/*L было обнаружено, что частота генотипа rs4646984*S/*L гена *DRD4*

достоверно выше в группе больных 87,5% (49), по сравнению с контрольной группой 68,4%(39) ($\chi^2=5,968$, $df=1$, $p=0,015$), ТКФ $p=0,022$ (2-сторон.), $p=0,013$ (1-сторон). После применения поправки Бонферрони при множественных сравнениях (х3) было подтверждено различие достоверных различий получено: $p=0,045$, ТКФ $p=0,066$ (2-сторон.), $p=0,039$ (1-сторон), OR - (95% CI) 1,625(1,158; 2,279).

При проведении попарных сравнений частот генотипов пары $*S/*L$ - $*L/*L$ гена *DRD4* достоверных различий в частотах генотипов не обнаружено ($p=0,686$).

При проведении попарных сравнений частот генотипов пары $*S/*S$ - $*L/*L$ гена *DRD4*, было выявлено, что частота генотипа rs4646984 $*L/*L$ гена *DRD4* достоверно выше в группе больных 94,7% (126), по сравнению с группой контроля 86,0% (111) ($\chi^2=5,730$, $df=1$, $p=0,017$), ТКФ $p=0,02$ (2-сторон.), $p=0,014$ (1-сторон). После применения поправки Бонферрони при множественных сравнениях (х3) было подтверждено различие достоверных различий на уровне тренда $p=0,051$, ТКФ $p=0,06$ (2-сторон.), $p=0,042$ (1-сторон), OR - (95% CI) 1,537(1,162; 2.033).

При применении регрессионного анализа методом условного включения удалось построить модель, объясняющую 2,5% дисперсии (R квадрат Нэйджелкерка=0,025) и предсказывающую 55,1% вероятного исхода (табл. 7).

Таблица 7

Результаты логистической регрессии по полиморфному локусу rs4646984 гена *DRD4*

		Коэффициент регрессии В	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	Степень свободы	Значимость (p)	Exp(B)	95% Доверительный интервал для EXP(B)	
								Нижняя граница	Верхняя граница
Шаг 1 ^a	rs4646984 <i>DRD4</i>			5,888	2	,053			
	rs4646984 $*S/*S$ <i>DRD4</i>	-1,071	,464	5,328	1	,021	,343	,138	,851
	rs4646984 $*S/*L$ <i>DRD4</i>	,102	,251	,164	1	,686	1,107	,677	1,810
	Константа	,127	,130	,948	1	,330	1,135		
a. Переменные, включенные на шаге 1: rs4646984 <i>DRD4</i>									

Генотип rs4646984 $*S/*S$ гена *DRD4* снижает вероятность потребления ПАВ на 65,7%, $p=0,021$, Exp(B) = 0,343; 95% [0,138; 0,851].

Полученные нами результаты согласуются с данными исследований, установивших ассоциацию полиморфных локусов гена *DRD4* со снижением риска развития зависимости от алкоголя у европейцев (Seaman M. I. et al.,1999) зависимости от амфетамина Li et. al., 2004, 2007; Lung et

al., 2009;2011). Обнаруженное нами отсутствие ассоциации исследуемого полиморфного локуса гена *DRD4* с развитием зависимости от СК согласуется с результатами ряда работ, в которых не установлена роль данного полиморфного локуса зависимости у китайцев и белых европейцев (Glatt et al., 2013; Jatana N. et al., 2018; Li M., 2018).

Анализ ассоциации полиморфных локусов rs28363170 и rs2702 *SLC6A3* с развитием зависимости от синтетических катинонов

Важную роль в дофаминергической нейротрансмиссии играет переносчик дофамина *SLC6A3* (Nemoda Z. et al., 2011). У человека ген *SLC6A3* локализован на 5 хромосоме в области p15.3, содержит 12 экзонов и имеет длину 4.2 т.п.о. (VanNess S. H., et al., 2005; Guindalini C. et al., 2006). Имеются многочисленные исследования, подтверждающие взаимосвязь полиморфизма гена *SLC6A3* и развития зависимого поведения (Lott D. C. et al., 2005; Stolf A. R. et al., 2014; Vasconcelos A. C. C. G. et al., 2015; Ma Y., et al., 2017).

При исследовании VNTR-полиморфизма гена *SLC6A3* нами было выявлено достоверное увеличение частоты аллеля rs28363170*9 гена *SLC6A3* в группе потребителей и составляет 54,1% (197) против 38,7% (130) в группе здоровых ($\chi^2=16,712$, $df=1$, $p=0,001$), ТКФ $p=0,000$ (2-стор), $0,000$ (1-стор), OR - (95% CI) 1,346(1,166; 1,552).

При применении регрессионного анализа с помощью модели условного включения, удалось построить модель, объясняющую 3,2% дисперсии (R квадрат Нэйджелкерка=0,032) и предсказывающую 57,6% вероятного исхода (табл. 8).

Таблица 8

Результаты логистической регрессии аллеля rs28363170*9 гена *SLC6A3*

		Коэффициент регрессии В	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	Степень свободы	Значимость (p)	Exp(B)	95% Доверительный интервал для EXP(B)	
								Нижняя граница	Верхняя граница
Шаг 1 ^a	Аллель rs28363170*9 SLC6A3	,626	,154	16,574	1	,000	1,869	1,383	2,526
	Константа	-,210	,104	4,063	1	,044	,811		

а. Переменные, включенные на шаге 1: Аллель rs28363170*9SLC6A3

Аллель rs28363170*9 гена *SLC6A3* увеличивает вероятность потребления ПАВ на 86,9% ($p=0,000$, Exp(B)= 1,869; 95% [1,383; 2,526]).

Анализ частот генотипов гена *SLC6A3* показал наличие достоверных различий ($\chi^2=13,737$, $df=2$, $p=0,001$), ТКФ=13,828.

При проведении попарных сравнений частот генотипов пары *9/*9-*9/*10 гена *SLC6A3*, было обнаружено, что частота генотипа

rs28363170*9/*9 гена *SLC6A3* достоверно выше в группе больных 55,1% (70), по сравнению с контрольной группой 36,8% (35) ($\chi^2=7,282$, $df=1$, $p=0,007$), ТКФ $p=0,01$ (2-сторон.), $p=0,005$ (1-сторон). После применения поправки Бонферрони при множественных сравнениях (x^3) было подтверждено достоверное различие ($p=0,021$, ТКФ $p=0,03$ (2-сторон.), $p=0,015$ (1-сторон), OR - (95% CI) 1,368(1,087; 1,722).

При проведении попарных сравнений частот генотипов пары *9/*10 - *10/*10 гена *SLC6A3*, достоверных различий не обнаружено ($p=0,367$). При проведении попарных сравнений частот генотипов пары *9/*9 - *10/*10 гена *SLC6A3*, обнаружено, что частота генотипа rs28363170*9/*9 гена *SLC6A3* достоверно выше в группе больных 56% (70), по сравнению с контрольной группой 32,4% (35) ($\chi^2=13,027$, $df=1$, $p=0,000$), ТКФ $p=0,000$ (2-сторон.), $p=0,000$ (1-сторон). После применения поправки Бонферрони при множественных сравнениях (x^3) было подтверждено различие достоверных различий на $p=0,000$, ТКФ $p=0,000$ (2-сторон.), $p=0,000$ (1-сторон). OR - (95% CI) 1,552(1,219; 1,975).

При проведении регрессионного анализа методом условного включения удалось построить модель, объясняющую 5,2% дисперсии (R квадрат Нэйджелкерка=0,052) и предсказывающую 58,0% вероятного исхода (табл. 9).

Таблица 9

Результаты логистической регрессии по полиморфному локусу rs28363170 гена *SLC6A3*

		Коэффициент регрессии В	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	Степень свободы	Значимость (p)	Exp(B)	95% Доверительный интервал для EXP(B)	
								Нижняя граница	Верхняя граница
Шаг 1 ^a	rs28363170 <i>SLC6A3</i>			13,402	2	,001			
	rs28363170*9/*9 <i>SLC6A3</i>	,976	,273	12,753	1	,000	2,655	1,553	4,536
	rs28363170*9/*10 <i>SLC6A3</i>	,232	,257	,813	1	,367	1,261	,762	2,087
	Константа	-,283	,179	2,514	1	,113	,753		
a. Переменные, включенные на шаге 1: rs28363170 <i>SLC6A3</i>									

Генотип rs28363170*9/*9 гена *SLC6A3* увеличивает вероятность потребления ПАВ на 165% (в 2,6 раза, ($p=0,000$, Exp(B)= 2,655; 95%[1,553; 4,536])).

Японскими учеными в результате анализа нуклеотидной последовательности 3' - нетранслируемого региона гена *SLC6A3*, была обнаружена однонуклеотидная замена, которая соответствует мутации по типу транзиции (замена G на A) в 2319 положении. Данный полиморфный

сайт идентифицируется рестриктазой *MspI*. Однонуклеотидная замена 2319G>A (*rs27072*) в 3'-UTR расположена на расстоянии 425 п.н. от описанного ранее полиморфного *VNTR* маркера гена *SLC6A3* (Ueno et al., 1999). Согласно данным ряда исследований, показано, что влияние данного полиморфизма имеет значение при развитии психических расстройств, таких как, эпилепсия, биполярное расстройство личности (Фаттахова А. Х., 2005; Cook E. et al., 1995; Greenwood et al., 2006). Исследование Kazantseva et al., 2015 демонстрирует, что данный полиморфизм ассоциирован с такими личностными чертами как настойчивость и поведенческие особенности. Также, описана вовлеченность полиморфного маркера 2319G>A в гене *SLC6A3* в отношении алкоголизма (Wernicke, et. al., 2002).

Анализ распределения частот аллелей полиморфного варианта *rs2702* гена *SLC6A3* показал, что достоверных различий по частотам аллеля не обнаружено ($p=0,663$). Соответственно, регрессионный анализ не проводился.

Анализ распределения частот генотипов полиморфного варианта *rs2702* гена *SLC6A3* показал наличие достоверных различий в группе больных по сравнению с контрольной группой ($\chi^2=8,830$, $df=2$, $p=0,012$), ТКФ=8,801.

При проведении попарных сравнений частот генотипов пары **C/*C - *T/*C*, достоверных различий не обнаружено ($p=0,099$).

При проведении попарных сравнений частот генотипов пары **C/*T - *T/*T* гена *SLC6A3*, было выявлено, что частота генотипа *rs2702 *C/*T* достоверно выше в группе больных 90,4% (123), по сравнению с контрольной группой 77,8% (91) ($\chi^2=7,735$, $df=1$, $p=0,005$), ТКФ $p=0,008$ (2-сторон.), $p=0,004$ (1-сторон). После применения поправки Бонферрони при множественных сравнениях ($x3$) было подтверждено различие достоверных различий $p=0,015$, ТКФ $p=0,024$ (2-сторон.), $p=0,012$ (1-сторон), OR - (95% CI) 1,724(1,090; 2,727).

При проведении попарных сравнений частот генотипов пары **C/*C - *T/*T* гена *SLC6A3*, достоверных различий не обнаружено ($p=0,134$).

При проведении регрессионного анализа с использованием модели методом условного включения удалось построить модель, объясняющую 3,4% дисперсии (R квадрат Нэйджелкерка=0,034) и предсказывающую 57,1% вероятного исхода. Значимого влияния генотипов не обнаружено.

Ген переносчика дофамина с *VNTR* в 3'-нетранслируемой области гена исследуется как ген-кандидат в предрасположенности к наркомании и психическим расстройствам (Черепкова Е.В., 2009). Ряд исследований подтверждают риск развития зависимости от ПАВ, например, алкоголя у европейцев и жителей Южной Америки (Samochowiec J. et al., 2012;

Vasconcelos A. et al., 2016), никотина (Vandenbergh D. J. et al., 2012) и наркотических средств (Stolf A. R. et al., 2017; Wisor J. P., 2018).

Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов серотонинергической системы с развитием зависимости от синтетических катинонов

Гены серотонинергической системы, в последнее время активно рассматриваются как гены-кандидаты зависимости и широко исследуются в работах по изучению генетических основ аддикции, поскольку известно, что дисфункция серотонинергической нейротрансмиссии имеет важное модулирующее значение при формировании аддикций, путем взаимодействия с дофаминовой системой (Rojek S. et al., 2012; Dragisic T. et al., 2015; Halberstadt A.L., 2015; Nazari T., 2016; Turecki G., 2016). Рецепторы 5-hydroxytryptamine (серотонина) (5-HT или HT) классифицированы в 7 типов (*HTR* 1-7), и описана их важная роль в формировании аддикции и психических нарушениях. В последнее время, в литературе описаны аномальные паттерны *HTR*, которые наблюдались при посмертном анализе ткани человеческого мозга самоубийц и молекулярно-генетических исследованиях (New A. S. et al., 2006; Fatemi A. B. et al., 2017).

Анализ ассоциации полиморфных локусов rs6313 *HTR2A* и rs6296 *HTR1B* с развитием зависимости от синтетических катинонов

Ген серотонина *HTR2A*, расположен на хромосоме 13 (13q14–q21) и содержит *T102C* (rs6313) полиморфизм (Blum K. et al., 2000), который часто описывают как ассоциированный с зависимостью от героина (Cao J. et al., 2014), никотина (White M. J. et al., 2014), психостимуляторов (Mychasiuk R. et al., 2014; de la Torre R. et al., 2017), алкогольной зависимостью (Hwu and Chen, 2000; Małgorzata W. et al., 2012; Jakubczyk A. et al., 2014) и суицидальным поведением (Du et al., 2000; Arias et al., 2001).

Полиморфизм гена *HTR2A* располагается вблизи промоторной области по типу транзиции (локус rs6311) (Суходольская Е.М., 2016). Полиморфизм гена *HTR1B* локализован в промоторной области по типу трансверсии (локус rs6296) (Суходольская Е.М., 2016). Ген *HTR1B*, локализованный на хромосоме 6q14.1, кодирует серотониновый рецептор типа *HTR1B*.

HTR2A и *HTR1B* рецепторы являются одними из важнейших рецепторов серотонинергической системы и ассоциированы с болезнями зависимости (Proudnikov D. et al., 2006; Cao J., 2016; Crunelle C. L., 2017) и психическими заболеваниями (Nautiyal K. M., 2017).

Однако, проведенный нами анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфных локусов rs6313 гена *HTR2A* и rs6296 гена *HTR1B* не

выявил статистически значимых различий между больными и здоровыми индивидами.

Несмотря на то, что генетические исследования семейства генов, кодирующих рецепторы серотонина многочисленны, нами обнаружены единичные и неоднозначные исследования, демонстрирующие ассоциацию искомым генов с риском развития зависимости от кокаина у белых европейцев (Herman A. et al., 2004; Tong R. et al., 2016). Результаты настоящего исследования частично согласуются с данными, показавшими отсутствие ассоциации локуса rs6296 гена *HTR1B* с развитием риском потребления ПАВ у лиц, страдающих синдромом дефицита внимания и гиперреактивности (Gizer I. R., et al., 2009). В то же время подобные результаты могли быть получены вследствие относительной малочисленности выборки.

Анализ ассоциации полиморфных локусов *DRD2/ANKK1* (rs1800497), *DRD4* (rs4646984), *SLC6A3* (rs28363170), *SLC6A3* (rs2702), *HTR2A* (rs6313), *HTR1B* (rs6296) в зависимости от особенностей интоксикации, тяжести заболевания, развития острых психотических расстройств и суицидального поведения у зависимых от синтетических катинонов.

Исследования генотипических ассоциаций с клиническими особенностями заболевания основаны на сравнении распределении генотипов и клинических признаков (Fan Wang, et. al., 2018). Для оценки динамических значений и множественных оценок средних использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и F-критерий Фишера. В данном блоке исследования мы провели исследование клинико-генетической взаимосвязи между ранее нами обнаруженными и описанными особенностями интоксикации, характерными для зависимости от СК, и вариантами генетического полиморфизма. Были выявлены следующие ассоциации: *эйфории* - с генотипом rs1800497**A1*/**A1* гена *DRD2* ($\chi^2=11,629$; $p=0,0029$); *степени эйфории* - с генотипами rs1800497**A1*/**A1* гена *DRD2* – 53 (58,24%; $p=0,041$); rs6313**T*/**T* гена *HTR2A* ($\chi^2=5,778$; $p=0,05$); генотипа rs6313**C*/**C* гена *HTR2A* ($\chi^2 = 5,497$; $p=0,05$) и rs6296**C*/**G* гена *HTR1B* ($\chi^2 = 7,247$; $p=0,02$); *повышенной тревожности в интоксикации* - с генотипом rs6296**C*/**C* гена *HTR1B* ($\chi^2=7,829$; $p=0,01$); психопатологических нарушений, проявляющиеся в виде *аллопсихической* деперсонализации и *дереализации* - с генотипом rs1800497**A1*/**A1* гена *DRD2* ($\chi^2=6,13$; $p=0,031$; $\chi^2=8,306$; $p=0,031$, соответственно).

Наличие аналогичных результатов показали исследования улучшение контроля боли у больных раком (Ross J. R. et al., 2005). Berrettini W. A., 2017 описывает ассоциацию генов *DRD2* и *HTR2A* на

клинические проявления интоксикации. Koob G. F., Volkow N. D., 2016 сообщают о возможной детерминации колебания настроения и возможных психопатологических нарушений в зависимости от генетических маркеров дофаминергической и серотонинергической систем.

Аналогично были проанализированы клинико-генетические ассоциации между, тяжестью заболевания, развитием острых психотических расстройств у зависимых от СК и вариантами генетического полиморфизма были установлены следующие ассоциации: *компульсивного влечения к приему СК* – с генотипами rs28363170*10/*10 гена *SLC6A3* ($\chi^2=9,22$; $p=0,026$) и rs6296*C/*G гена *HTR1B* ($\chi^2=9,168$; $p=0,01$); *прогрессирующего забвения других интересов и удовольствий, кроме употребления СК* - с генотипами rs1800497*A1/*A1 гена *DRD2* ($\chi^2=9,41$; $p=0,008$) и rs6313*T/*C гена *HTR2A* ($\chi^2=15,168$; $p=0,01$); *роста толерантности у зависимых от СК* – с генотипами rs28363170*9/*10 гена *SLC6A3* ($\chi^2=4,977$; $p=0,0289$) и rs6313*G/*G гена *HTR2A* ($\chi^2=3,622$; $p=0,163$); *развития сочетанного приема наркотических средств* - с генотипом rs1800497*A1/*A1 гена *DRD2* ($\chi^2=11,766$; $p=0,002$; $df=2$); *клинического типа употребления СК «марафон»* - с генотипом rs1800497*A1/*A1 гена *DRD2* ($p=0,049$; $\chi^2=5,837$; $df=2$); *синдрома отмены* - с генотипами rs28363170*10/*10 гена *DAT1* (V40) ($p=0,002$; $\chi^2=16,279$; $df=4$); rs2702*C/*T гена *SLC6A3* ($p=0,010$; $\chi^2=4,463$).

В то же время при изучении связи полиморфных локусов гена *DRD4* и тяжести заболевания, развития острых психотических расстройств и суицидального поведения у зависимых от СК, достоверных ассоциаций не выявлено.

Аналогичные результаты описаны в исследованиях об ассоциации алкогольного галлюциноза, делирия и абстинентного синдрома с геном транспортера дофамина (Sander T. et al., 1997). Comings D. E. et al., 2001 и Brewer J. A., 2008 описана вовлеченность в формирование патологического влечения к азартным играм генов дофаминергической и серотонинергической систем. Описана вариабельность течения зависимости от амфетаминов, в зависимости от полиморфных вариантов гена *DRD4* (Li T. et al., 2008).

Клинический анализ зависимых от СК выявил значительное число пациентов (41%), имевших по крайней мере одну суицидальную попытку. О наличии суицидальных намерений («мыслей») заявили 111 (61%) опрошенных, зависимых от СК. При более углубленном исследовании было отмечено, что большинство респондентов, заявивших о попытке суицида, совершали их чаще всего на фоне отмены препарата – 72%; в состоянии интоксикации СК – 19%; в состоянии длительной отмены СК – 9%.

При изучении взаимосвязи между особенностями суицидального поведения и вариантами генетического полиморфизма у зависимых от СК были выявлены следующие ассоциации: *суицидальные попытки в фазу АС* – с генотипом rs1800497**A1*/**A1* гена *DRD2* ($\chi^2=5,893$; $p=0,05$); *суицидальные попытки в состоянии интоксикации СК* – с генотипом rs6313**C*/**C* гена *HTR2A* ($\chi^2=9,146$; $p=0,01$); *псевдосуициды в анамнезе* – с генотипом rs28363170**10*/**10* гена *SLC6A3* ($\chi^2=11,055$; $p=0,025$).

Результаты нашего исследования соотносятся с исследованием Lappalainen et al., 1998, среди зависимых от алкоголя финнов, которые показали влияние ряда полиморфных локусов гена *HTR2A* на риск развития суицида. Mirkovic B. et al., 2017, исследуя взрослых жителей Франции показал роль генов *DRD2*, *SLC6A3* и *5-HTR2A* в патофизиологии суицидального поведения. Исследование китайских ученых не установило различий в частоте аллелей гена *HTR1B* (rs6296) между здоровыми лицами и жертвами самоубийств, страдающими эндогенной депрессией, алкоголизмом или патологической агрессией (Huang et al 1999). Ряд посмертных исследований головного мозга человека сообщают об уменьшении плотности *5-HT1B* рецептора в лобной коре самоубийц, не страдающих депрессиями (Pawlak J. et al., 2017). Функциональное значение исследуемых полиморфизмов в риске суицида среди изучено недостаточно, требует дальнейшего изучения.

При изучении ассоциации полиморфных вариантов генов *DRD2/ANKK1* (rs1800497), *DRD4* (rs4646984), *SLC6A3* (rs28363170), *SLC6A3* (rs2702), *HTR2A* (rs6313), *HTR1B* (rs6296) и результатов сокращённого многофакторного опросника для исследования личности («СМОЛ») в адаптации В.П. Зайцева и В.Н. Козюли (1981) у пациентов выявлены следующие ассоциации: генотипа **9*/**10* гена *SLC6A3* ($\chi^2=14,776$; $p=0,02$) с высокими результатами шкалы «Ипохондрия»; генотипа rs28363170**9*/**10* гена *SLC6A3* ($\chi^2=50,399$; $p=0,00$) с высокими результатами шкалы «Истерия»; генотипа rs6313**T*/**C* гена *HTR2A* ($\chi^2=6,05$; $p=0,04$) с высокими результатами шкалы «Депрессия».

При изучении взаимосвязи полиморфных вариантов генов *DRD2/ANKK1* (rs1800497), *DRD4* (rs4646984), *SLC6A3* (rs28363170), *SLC6A3* (rs2702), *HTR2A* (rs6313), *HTR1B* (rs6296) и результатов опросника «Показатели и формы агрессии А. Басса и А. Дарки» (Buss-Durkey Inventory) (1957) в адаптации А.К. Осницкого (1998) установлены следующие ассоциации: генотипа rs6296**C*/**C* гена *HTR1B* ($\chi^2=17,971$; $p=0,02$); генотипа rs2702**T*/**T* гена *SLC6A3* ($\chi^2=22,701$; $p=0,003$ с высокими результатами шкалы «Косвенная агрессия»; генотипа rs2702**T*/**T* гена *SLC6A3* у зависимых от СК пациентов, с высокими результатами шкалы «Индекс враждебности» ($\chi^2=19,987$; $p=0,01$).

Выводы:

1. Комплексный анализ распространенности потребления наркотических веществ с использованием данных на основе массового скрининга определил, что с 2013 года происходит замещение классических наркотических веществ новыми синтетическими дизайнерскими наркотическими средствами.

2. Преобладающим синтетическим наркотическим средством в период с 2013 по 2016 г. на территории Республики Башкортостан был синтетический катинон альфа-пирролидиновалерофенон (α-PVP).

3. Социо-демографический анализ показал, что средний возраст потребителей наркотических веществ группы опиоидов составил 38,20 года, групп растительных каннабиноидов – 32,79 года, синтетических дизайнерских НС – 28,36 года; гендерное соотношение (женщин и мужчин) потребителей группы опиоидов – 2,73:7,47; каннабиноидов 1,93:8,07, НСН – 0,98:9,02 соответственно.

4. Установлено, что формирование и течение зависимости от синтетических катинонов протекает в рамках классического синдрома зависимости; при этом определены особенности зависимости от синтетических катинонов, которые проявляются в ускоренном развитии психической зависимости, быстрой смене её стадий.

Выявлены характерные для интоксикации синтетическими катинонами особенности психопродукции в виде дереализации, ярких галлюцинаторных переживаний. Определены основные клинические проявления интоксикации: субъективное ускорение мышления, выраженная эмоциональная лабильность и чувство отставания мысли от эмоций.

Обнаружены следующие специфические особенности клинического течения наркомании от синтетических катинонов: быстрый рост толерантности, высокая частота сочетанного приема других ПАВ, преимущественный тип приема в виде «марафона».

5. Личностные черты больных, зависимых от синтетических катинонов, характеризуются высокими значениями шкал «Паранойальность», «Шизоидность», «Достоверность», «Психопатия», отражающими превалирующего характерологический профиль этих пациентов. Для обследованных пациентов характерен такой вид агрессивного поведения, как раздражение, преобладание скрытых (косвенных) форм агрессивной экспрессии при высоком чувстве вины.

6. Установлены генетические маркеры повышенного риска формирования зависимости от синтетических катинонов: аллель rs1800497*A1 и генотип rs1800497*A1/*A1 гена *DRD2/ANKK1*; аллель rs28363170*9 и генотип rs28363170*9/*9 гена *SLC6A3* и пониженного риска: генотип rs4646984*S/*S гена *DRD4*.

7. У зависимых от синтетических катинонов выявлена повышенная суицидальная готовность, при этом наибольшее количество суицидальных поступков совершается в состоянии синдрома отмены. Установлено, что маркерами повышенной суицидальной готовности, зависимых от синтетических катинонов, являются генотипы rs1800497**A1*/**A1* гена *DRD2/ANKK1*; rs28363170*9/*9 гена *SLC6A3* и rs6313**C*/**C* гена *HTR2A*.

8. Выявлено, что тяжесть клинических проявлений, прогрессивность заболевания, частое формирование осложнений и развитие острых психотических расстройств ассоциировано с генотипами rs1800497**A1*/**A1* гена *DRD2/ANKK1*, rs28363170*9/*10 гена *SLC6A3*, rs2702**C*/**T* гена *SLC6A3* rs6313**C*/**C* гена *HTR2A*, rs6296**C*/**G* гена *HTR1B*.

9. Для зависимых от синтетических катинонов обнаружена ассоциация высоких результатов личностных показателей согласно методике «СМОЛ» с вариантами генетических полиморфизмов: по шкале «Истерия» – с генотипом rs28363170*9/*10 гена *SLC6A3*; по шкале «Депрессия» – с генотипом rs6313**T*/**C* гена *HTR2A*. По методике Басса–Дарки выявлена ассоциация повышенных показателей агрессии и гнева по шкале «Подозрительность» – с генотипом rs6296**C*/**C* гена *HTR1B*; по шкалам «Косвенная агрессия» и «Индекс враждебности» – с генотипом rs2702**T*/**T* гена *SLC6A3*.

Список публикаций по теме диссертации

Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации основных положений докторской диссертации:

1. Асадуллин А.Р. Генетические факторы в эпидемиологии и патогенезе униполярной депрессии [Текст] / Д.А. Гайсина, А.А. Морозова, А.Р. Асадуллин, Е.Б. Юрьев, Э.К. Хуснутдинова // Медицинская генетика. – 2005. – № 12. – С. 548–555.

2. Асадуллин А. Р. Роль гена переносчика серотонина в развитии униполярной депрессии [Текст] / Т. Г. Носкова, А. Г. Заинуллина, Д. А. Гайсина, А. В.Казанцева, А. Р. Асадуллин, Э. К. Хуснутдинова // Психиатрия. – 2007. – №. 1. – С. 58-58.

3. Асадуллин А.Р. Клинический случай внутривенного употребления метилendioксипировалерона у пациента с синдромом зависимости от синтетических стимуляторов [Текст] / А.Р. Асадуллин, В.Л. Юлдашев, Э.А. Ахметова // Неврологический вестник. Журнал имени В.М. Бехтерева. – 2016. – выпуск 2. – С. 63–66.

4. Асадуллин А.Р. Медико-социальные и индивидуально-личностные особенности пациентов реабилитационного центра, обусловившие формирование зависимости от новых синтетических наркотиков [Текст] /

З.А. Хуснутдинова, А.Р. Асадуллин, А.Э. Ахметова, Э.Р. Рахматуллин, А.И. Гильманшина // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2016. – № 2. – С. 57–65.

5. Асадуллин А.Р. Особенности распространенности и потребления синтетических дизайнерских наркотических средств на территории Республики Башкортостан [Текст] / В.Л. Юлдашев, А.Р. Асадуллин, Е.Х. Галеева, Э.А. Ахметова, И.В. Николаев, М.В. Илларионов // Сибирский вестник психиатрии и наркологии – 2016. – №3. – С. 69–75.

6. Асадуллин А.Р. Динамика распространенности синтетических катинонов в Республике Башкортостан. Эпидемиологическая и клиническая картины [Текст] / А.Р. Асадуллин, Э.А. Ахметова, А.Ю. Ненастьева // Неврологический вестник – 2016 – Т. XLVIII, вып. 4 – С. 16–19.

7. Асадуллин А.Р. Клинический случай полимофизма потребления метилendiоксипировалерона (мдпв) с кратким обзором проблемы [Текст] / А.Р. Асадуллин, В.Л. Юлдашев, Э.А. Ахметова // Медицинский вестник Юга России – 2016. – № 3. – С. 63–67.

8. Асадуллин А.Р. Особенности парентерального употребления метилendiоксипировалерона пациентом с синдромом зависимости от синтетических стимуляторов [Текст] / А.Р. Асадуллин, В.Л. Юлдашев, Э.А. Ахметова, С.А. Халиков // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – № 4. – С. 87–91.

9. Асадуллин А.Р. Подход к классификации «дизайнерских» наркотических средств и новых потенциально опасных химических веществ [Текст] / А.Р. Асадуллин, Е.Х. Галеева, Л.С. Борисовна, И.В. Николаев // Сибирский вестник психиатрии и наркологии – 2016. – № 4. – С. 51–59.

10. Асадуллин А.Р. Анализ распространённости синтетических каннабиноидов в Республике Башкортостан [Текст] / А.Р. Асадуллин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – № 6. – С. 61–64.

11. Асадуллин А. Р. Социально-психологические аспекты функционирования семей подростков, употребляющих психоактивные вещества нового поколения / А. Р. Асадуллин, И. А. Зражевская, Э. А. Ахметова // Вопросы наркологии. – 2016. – №. 11-12. – С. 93-97.

12. Асадуллин А.Р. Полиморфные варианты гена рецептора дофамина drd4 у лиц употребляющих и не употребляющих синтетические катиноны [Текст] / А.Р. Асадуллин, В.Л. Юлдашев, И.В. Николаев, Э.А. Ахметова, С.А. Халиков // Рецензируемый журнал «Неврологический вестник» 2017 – Т. XLIX, вып. 1 – С. 30–33.

13. Асадуллин А.Р. Катиноны. Новая реальность [Текст] / А.Р. Асадуллин, Э.А. Ахметова, А.Ю. Ненастьева // Наркология – 2017 – № 16(1). – С. 87–92.

14. Асадуллин А.Р. Систематизация синтетических «дизайнерских» наркотических средств и новых потенциально опасных психоактивных веществ [Текст] / А.Р. Асадуллин, Е.Х. Галеева, Л.С. Борисовна, Э.А. Ахметова, И.В. Николаев // Наркология. – 2017. – № 3. – С. 94–100.

15. Асадуллин А.Р. Анализ суицидального поведения среди потребителей «Дизайнерских наркотических средств» [Текст] / А.Р. Асадуллин, Г.М. Асадуллина, М.Г. Тимербулатова, Н.Р. Газизова, Э.А. Ахметова // Педагогический журнал Башкортостана. – 2017. – № 1. – С. 112–118.

16. Асадуллин А.Р. Полиморфные варианты генов рецепторов дофамина DRD2 и DRD4 и гена транспорта дофамина SLC6A3 (DAT1) у зависимых от синтетических катинонов и здоровых лиц [Текст] / А.Р. Асадуллин, Э.А. Ахметова // «Вопросы наркологии». – 2017. – № 6. – С. 21–23.

17. Асадуллин А.Р. Синтетические катиноны: эпидемиология, экспериментальная фармакология, токсикология, клинические аспекты. [Текст] / А.Р. Асадуллин, А.В. Анцыборов // «Вопросы наркологии». – 2017. – № 8. – С. 58–72.

18. Асадуллин А.Р. Новые психоактивные вещества: конец эволюции наркотиков, или первая ступень? [Текст] / А.Р. Асадуллин, А.В. Анцыборов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – № 4. – С. 98–103.

19. Асадуллин А.Р., Ахметова Э.А., Урицкий Б.Л. «Синтетическая» наркомания гены дофаминергической системы в вопросе употребления синтетических каннабиноидов подростками [Текст] / А.Р. Асадуллин, Э.А. Ахметова, Б.Л. Урицкий // «Психическое здоровье». – 2018. – № 3. – С. 11–13.

Статьи, опубликованные в изданиях, входящих в базу данных SCOPUS

20. Асадуллин А.Р. Characteristic Trends in Prevalence and Use of New Synthetic "Designer" Drugs over the Territory of the Republic of Bashkortostan / А.Р. Асадуллин, В.Л. Юлдашев, Е.Х. Галеева, Э.А. Ахметова, И.В. Николаев // INTERNATIONAL JOURNAL OF ENVIRONMENTAL & SCIENCE EDUCATION 2016, VOL. 11, NO. 8, 1913–1922 DOI: 10.12973/ijese.2016.565a.

21. Асадуллин А.Р. Approach to Classifying “Design” Drugs and New Potentially Dangerous Chemical Substances, With a Brief Review of the Problem / А.Р. Асадуллин, Е.Х. Галеева, Э.А. Ахметова, И.В. Николаев // INTERNATIONAL JOURNAL OF ENVIRONMENTAL & SCIENCE EDUCATION 2016, VOL. 11, NO. 14, 6697–6703 DOI: 10.12973/ijese.2016.565a.

Патент на изобретение № 2621278 от 21.06.2016 «Способ определения риска формирования аддиктивного поведения» Юлдашев В.Л., Асадуллин А.Р., Ахметова Э.А., Э.Р. Рахматуллин, Т.Р. Гизатуллин.