

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**АСАДУЛЛИН**

**Азат Раилевич**

**Динамика потребления психоактивных  
веществ в Республике Башкортостан с  
углубленным клинико-генетическим  
изучением формирования зависимости от  
веществ группы синтетических катинонов**

**Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук  
по специальности 14.01.27 – «Наркология»**

Научный консультант:

Профессор, д.м.н. Юлдашев В.Л.

Уфа – 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	6
ГЛАВА 1. ВВЕДЕНИЕ .....	8
Глава 2. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	16
ГЛАВА 3. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	25
3.1 Дизайнерские наркотики. Проблема. История.....	25
3.2 Современный подход к проблеме зависимости от синтетических катинонов .....	30
3.3 Клинические аспекты употребления синтетических катинонов.....	33
3.4 Механизмы патогенетического действия синтетических катинонов и клинические особенности.....	42
3.5 Предиспозиционные факторы формирования зависимости от синтетических катинонов (социальные, личностные, генетические).....	47
3.6 Нейробиологические особенности формирования зависимости от синтетических катинонов. Дофаминовая и серотониновая теории.....	59
ГЛАВА 4. БАЗОВАЯ ГИПОТЕЗА И ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.....	83
4.1 Базовая гипотеза исследования.....	83
4.2 Дизайн исследования.....	85
ГЛАВА 5. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	90
5.1 Оценка распространенности динамики и смена структуры употребляемых наркотических веществ в РБ. Возрастные и гендерные характеристики потребителей ПАВ.....	90
5.2 Клинические и экспериментально-психологические методы исследования.....	91
5.3 Молекулярно-генетические методы исследования.....	93
5.3.1. Выделение ДНК.....	94
5.3.2. Полимеразная цепная реакция.....	96
5.3.3. Электрофорез ДНК .....	98
5.4 Методы статистической обработки данных.....	99
ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	102

6.1 Анализ динамики распространения, структуры употребления, возрастных и гендерных характеристик потребителей наркотических средств, психотропных веществ, а также новых синтетических наркотических веществ с 2013 по 2016 гг. на территории Республики Башкортостан.....	102
6.4.1 Особенности потребления наркотических веществ группы опия в 2013-2016 гг.....	114
6.4.2 Особенности потребления наркотических веществ группы каннабиноидов в 2013-2016 гг.....	119
6.4.3 Особенности потребления синтетических наркотических веществ в 2013-2016 гг.....	123
6.2 Клинические проявления поведенческих и психических нарушений, связанных с потреблением синтетических катинонов без других медицинских осложнений.....	131
6.4.1 Клинические проявления поведенческих и психических нарушений, связанных с интоксикацией синтетическими катинонами.....	133
6.4.2 Клинические проявления поведенческих и психических нарушений, связанных с зависимостью от синтетических катинонов.....	147
6.3 Изучение типологических особенностей и степени адаптивности личности, а также уровня агрессивности у зависимых от синтетических катинонов.....	173
6.4 Анализ полиморфных вариантов генов-кандидатов у зависимых от синтетических катинонов и индивидов контрольной групп.....	179
6.4.1 Анализ ассоциации полиморфных локусов <i>DRD2/ANKK1</i> (rs1800497) с развитием зависимости от синтетических катинонов.....	184
6.4.2 Анализ ассоциации гена <i>DRD4</i> (rs4646984) с развитием зависимости от синтетических катинонов.....	188
6.4.3 Анализ ассоциации полиморфных локусов гена дофаминавого транспортера <i>SLC6A3</i> (rs28363170) и <i>SLC6A3</i> (rs2702).....	192
6.4.4 Анализ ассоциации полиморфного локуса rs6313 гена рецептора серотонина <i>HTR2A</i> с развитием зависимости от синтетических катинонов.....	198

6.4.5 Анализ ассоциации полиморфного локуса rs6296 гена <i>HTR1B</i> с развитием зависимости от синтетических катинонов.....	198
6.4.6 Анализ ассоциации полиморфных локусов rs6296 <i>HTR1B</i> с развитием зависимости от синтетических катинонов.....	199
6.5 Анализ клинических и генетических особенностей суицидального поведения зависимых от синтетических катинонов.....	201
6.6 Оценка ассоциации полиморфных вариантов генов частот полиморфных вариантов генов <i>DRD2/ANKK1</i> (rs1800497), <i>DRD4</i> (rs4646984), <i>SLC6A3</i> (rs28363170), <i>SLC6A3</i> (rs2702), <i>HTR2A</i> (rs6313), <i>HTR1B</i> (rs6296) и формирования, тяжести заболевания, развития острых психотических расстройств у зависимых от синтетических катинонов.....	219
6.6.1 Оценка клинико-генетической ассоциации исследуемых полиморфных вариантов генов на физические и психические нарушения при интоксикации синтетических катинонов .....	219
6.6.2 Оценка клинико-генетической ассоциации исследуемых полиморфных вариантов генов и формирования и течения зависимости от синтетических катинонов .....	231
6.7 Оценка клинико-генетической ассоциации исследуемых полиморфных вариантов генов на индивидуально-психологические особенности зависимых от синтетических катинонов.....	249
6.7.1 Оценка ассоциации исследуемых полиморфных вариантов генов и результатов шкал сокращённого многофакторного опросника для исследования личности («СМОЛ») в адаптации В.П. Зайцева и В.Н. Козюли (1981).....	251
6.7.2 Оценка ассоциации исследуемых полиморфных вариантов генов и результатов шкал опросника «Показатели и формы агрессии А. Басса и А. Дарки» (Buss-Durkey Inventory, 1957).....	255
ГЛАВА 7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	262
ГЛАВА 8. ВЫВОДЫ.....	274
ГЛАВА 9. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	276
ГЛАВА 10. БИБЛИОГРАФИЯ.....	278



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААС – алкогольный абстинентный синдром

АС – абстинентный синдром

ДА – дофамин

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДН – «дизайнерские» наркотики

КН – классические наркотические средства (классические наркотики).

МЗ – Министерство здравоохранения

МКБ – 10 (ICD-10) международная классификация болезней 10-го пересмотра

НА – норадреналин

НПС – новые психоактивные средства

НСН – новые синтетические наркотики

ПИН – потребители инъекционных наркотиков

РБ – Республики Башкортостан

ПАВ – психоактивные вещества

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

СК – синтетические катионы

ТКФ – точный критерий Фишера

ЦНС – центральная нервная система

*5HTTLP* – ген транспортера серотонина

5-HT – серотонин

α-рвр – альфа-пирролидиновалерофенон

COMT – катехол-орто-метил-трансфераза

DA – дофамин

DAT – переносчик дофамина

DBH – дофамин-бета-гидроксилаза

*DRD2* – дофаминовый рецептор второго типа

*DRD4* – дофаминовый рецептор второго типа

DSM – диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам

MDPV – метилendiоксипировалерон

OR – odds ratio – отношение шансов

PFC – pre-frontal cortex – префронтальная кора

SERT – переносчик серотонина

*SLC6A3* – ген переносчика дофамина

SNP – однонуклеотидный полиморфизм

VNTR – variable number tandem repeat polymorphism

## ГЛАВА 1. ВВЕДЕНИЕ

**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 [32, 36, 38, 42, 351, 414]. В то же время, одной из тенденций современного наркотизма является замещение «классических» наркотических средств новыми психоактивными веществами (далее - НПС) (new psychoactive substances (NPS)), которые изменили ситуацию с наркотиками и современный ландшафт наркомании [8, 11, 28, 129, 163, 221, 342, 421]. Данные вещества также известны в литературе как «легальные наркотики» (legal highs), «дизайнерские наркотики» (design drugs), новые потенциально опасные химические вещества (new potentially dangerous chemical substances), новые синтетические наркотики (далее - НСН) [12, 29, 59, 183, 221, 271, 396, 498, 499, 553]. Названные препараты, как правило, с задержкой попадают под контроль международных антинаркотических законов и зачастую производятся, и используются для имитации воздействия контролируемых наркотиков, таких как кокаин, метилендиоксиметамфетамин (MDMA – экстази), метамфетамин и т. д. [35, 62, 89, 224, 514]. При этом, они распространяются под видом ингаляционных «безвредных» психоактивных веществ (далее – ПАВ) для отдыха и расслабления [328, 495]. Отношение общества к синтетическим наркотикам практически не имеет социального иммунитета, как, например, к препаратам группы опия, алкоголя и т. д.

Одни из наиболее активно продвигаемых НПС на нелегальный рынок, это синтетические катиноны (далее – СК) (NIDA, 2017). Впервые представители группы синтетических катинонов (MDPV, метилон, мефедрон и пр.) как наркотические средства, были зарегистрированы в законодательных

актах по борьбе с наркотиками в 2003 году, а уже в 2009 году в Соединенном Королевстве распространение СК было расценено как эпидемия [231]. Распространенность употребления СК, по разным оценкам, колеблется в пределах 3,5–9,6 % населения в возрасте 15–34 лет [147, 207, 275]. Именно СК связывают с повышением смертности лиц до 35 лет, за последние пять лет, наблюдаемых в США и Израиле [242]. Все это происходит на фоне отсутствия исследований клиники интоксикации и формирования зависимости от СК. Отмечается лавинообразный рост интернет-запросов в поисковых ресурсах «Гугл», «Яндекс» по темам, касающимся вопросов покупки и синтеза СК [279, 251]. Во всем мире отмечается рост обращений в токсикологические и наркологические клиники по причине употреблений СК [110, 314, 438].

В России, также, в последнее время стремительно набирают популярность замещенные, или синтетические, катиноны, которые представляют собой группу соединений  $\beta$ -кетонного амфетамина, структурно подобных растительному катинону [13, 141, 146, 169, 266, 383, 495, 546]. Подавляющее большинство синтетических катинонов, распространяемых в России, производятся в странах Юго-Восточной Азии и в последнее время транспортируются в регионы в виде ингредиентов, а не готовых соединений [10, 23, 143, 332].

«Легальные наркотики», синтезированные как заменители растительного катинона, вызывают не только юридические, но и диагностические проблемы в идентификации этих соединений [18, 287, 347, 515, 516]. Выявление большинства подобных соединений возможно только при использовании относительно затратных методик [138, 277, 318, 404, 495, 497]. В связи с этим, применение современных методик обнаружения СК в России в настоящее время локализовано в лабораториях крупных клиник в столицах субъектов Федерации и ограничивается их дороговизной и редкостью [47, 102, 108].

Отдельный интерес представляет собой распространение СК при помощи сети Интернет на платформах, обеспечивающих анонимность, с

размещением сайтов на онлайн ресурсах вне страны распространения [117, 521]. СК брендируются под мимикрирующими названиями: «соли для ванн», «корм для рыб», «мяу-мяу», «синяя магия», «голубой шелк», «конфета разума» и т. д. [131, 228, 383, 475]. Распространение же к конечному потребителю происходит при помощи анонимных интернет-мессенджеров, наркотик закладывается в определенном месте без передачи из рук в руки, что затрудняет юридическое преследование [8,9].

Первые аналоги СК, хотя они и не назывались таковыми до конца 1980-х годов, изначально получали в качестве промежуточных продуктов при синтезе аналогов эфедрина [32, 170, 316, 558]. Следует отметить, что катиноны не представляют фармакологически или структурно однородный класс агентов [330, 332, 492]. В настоящее время исследователи опосредуют механизм действия СК, главным образом с системой дофамина, норадреналина и / или серотонина. То есть они либо высвобождают, либо ингибируют повторное поглощение одного или нескольких нейротрансмиттеров [142, 214, 247, 415, 508]. Действие этих агентов может напоминать действие центральных стимуляторов, таких как метамфетамин, кокаин и / или эмпагогены [148, 217, 344, 456, 492, 541]. Побочные эффекты в основном имеют неврологический и / или сердечно-сосудистый характер [161, 163, 226, 356, 475]. Подчеркивается использование значения «и / или», поскольку синтетические катиноны представляют собой широкий класс агентов, которые имеют различные механизмы действия [163, 475]. Один из главных вопросов, поднимаемых перед мировой аддиктологией, – это соответствие основных диагностических критериев и механизмов (психологических, биологических, микро- и макросоциальных) формирования зависимости от СК основным синдромам зависимости [9, 29, 43, 61, 131, 398, 515].

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. 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. [6, 11, 55, 87, 126, 222, 255, 505]. При этом, нейрохимическим фундаментом зависимости от ПАВ являются длительные патологические изменения в функционировании дофаминовой нейротрансмитерной системы мозга (системы подкрепления или «награды») [6, 11, 55, 126, 242, 255, 574]. Описаны, как наиболее вовлечённые в «систему подкрепления»: гены, контролирующие центральную дофаминовую нейромедиацию: пресинаптическое рецепторное звено - ген дофаминового рецептора 2 типа (*DRD2*) [158,322,411], постсинаптическое рецепторное звено - ген дофаминового рецептора 4 типа (*DRD4*) [334,414] и звено синаптического транспорта: ген белка-транспортера дофамина (*SLC6A3*) [139,229,437]

Müller С.Р. и Homberg J.R. (2007) [399] была описана новая функциональная модель, раскрывающая важное модулирующее значение при формировании аддикций, путем взаимодействия с дофаминовой системой [384,414,424,430]. Интерес исследователей сосредоточен на генах, контролирующих центральную серотониновую нейромедиацию: пресинаптическое рецепторное звено - ген серотонинового рецептора 2А типа *HTR2A* [111,296,403,455]; ген серотонинового рецептора 1В типа *HTR1B* [463,465].

Согласно исследованиям классической медицинской генетики, роль наследственных факторов в развитии зависимости составляет, по разным оценкам, от 40% до 70% [6, 11, 87, 126, 222, 255, 505]. Установлено, что черты личности и особенности характера имеют определенный уровень генетического контроля [20, 93, 156, 413, 460, 550]. Учитывая вышеизложенное, можно констатировать, что в формировании зависимости от любого ПАВ, и СК, в частности, существенную роль могут играть

генетические факторы, определяющие индивидуальную наследственную предрасположенность [5, 113, 227, 303, 525, 526-528, 564]. Раннее выявление лиц с наследственной предрасположенностью, оценка индивидуального генетического риска, т.е. вероятности развития заболевания, которая обусловлена только генетическими факторами и, соответственно, проведение мероприятий, направленных на эффективную профилактику, могут значительно снизить заболеваемость наркоманией и алкоголизмом [50,51].

Одной из острых проблем любой зависимости является высокий риск суицида среди наркозависимых [18,128,379,563]. Как известно, зависимые от наркотических средств, совершают попытки самоубийства от 6 [135, 347] до 14 раз чаще [513], а показатель завершенных самоубийств среди наркоманов в 2-3 раза выше, чем среди мужчин, не являющихся наркоманами [128,319]. Среди наркозависимых потребляющих синтетические катиноны наблюдается аналогичная картина. S. Zaami (2018) сообщает о превалирующем количестве суицидов, среди зависимых от СК, в состоянии отмены.

В нашей работе наглядно показана смена динамики распространения, структуры употребления, возрастные и гендерные характеристики потребителей наркотических средств, психотропных веществ, а также новых синтетических наркотических веществ (синтетические каннабиноиды, амфетамины, СК) с 2013 по 2016 гг., на основании данных химико-токсикологического исследования; исследованы клинические проявления поведенческих и психических нарушений, связанных (вызванных) потреблением СК; проанализированы и выявлены характерные симптомы и признаки острой интоксикации, а также клинические и психопатологические особенности формирования и течения синдрома зависимости от СК; изучены типологические особенности и степень адаптивности личности, а также уровень агрессивности у зависимых от СК; определены характерные для наркомании от СК полиморфные варианты генов *DRD2/ANKK1* (rs1800497), *DRD4* (rs4646984), *SLC6A3* (rs28363170), *SLC6A3* (rs2702), *HTR2A* (rs6313), *HTR1B* (rs6296) и выявлена ассоциация с характерными симптомами и

признаками острой интоксикации, с клиническими и психопатологическими особенностями формирования и течения синдрома зависимости от СК и суицидальным поведением у зависимых от СК.

Таким образом, мы предположили, что 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 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 [216, 334]. Длительное время СК были предметом обсуждения на уровне законодательных актов в вопросе легализации появляющихся взамен запрещенных катинонов, так называемых, «дизайнерских наркотиков» [253, 323, 325, 433]. Классификация СК на сегодняшний день не имеет единого представления [59, 110, 147, 255, 347, 394, 567].

Неоднократно описывались в медико-биологической литературе отдельные стороны анализа воздействия синтетических наркотических веществ на живые организмы:

–многочисленные исследования освещают вопросы биотрансформации и токсикокинетики [380, 559];

–большое количество исследований посвящено описанию экспериментов, проведённых на крысах [109, 161, 238, 262, 294, 384, 475];

–достаточно подробно изучены пути метаболизма отдельных представителей группы СК [131, 266, 372, 485];

–на сегодняшний день исследуются процессы биотрансформации СК и у людей [129, 240, 325, 328, 514, 548];

–фармакологическая активность СК изучалась с позиции ослабления обратного захвата моноаминов [172, 421, 429]; с позиции субстратов для системы транспорта моноаминов [178, 489]; и с позиции ингибирования системы транспорта моноаминов с их накоплением в пресинаптических окончаниях [188, 204, 338].

–изучение химической структуры СК, сопровождается обсуждениями о клинической схожести и различиях зависимости от катионов с другими классами наркотических веществ [191, 262, 263, 327, 329, 495, 566].

Несмотря на проводимые в настоящее время исследования (EMCDDA, 2010-2015; UNODC, 2010-2015) СК вопрос эпидемиологии заболевания в мировом масштабе изучен недостаточно [203, 270, 506]. При этом, зачастую, объектом исследования становятся лица, употребляющие СК, но без установленного синдрома зависимости [116, 224, 244, 401, 490].

Ряд исследований посвящен изучению распространенности СК на фоне обращения пациентов в токсикологические центры после употребления наркотических веществ [316, 317, 429]. В то же время отечественными и зарубежными исследователями изучается клиническая картина, вследствие употребления СК [9, 17, 29, 147, 317, 380, 470, 507].

Исследовательский интерес сосредоточен на изучении особенностей терапии и профилактики наркотизации НСН, последствий их потребления [10, 60, 61, 317, 534].

Наряду с общими вопросами исследования развития наркомании [248, 356, 455, 516], а также каждого фактора в отдельности [290, 291], не достаточно изучаются предрасположенные моменты, приводящие к употреблению и развитию зависимости от СК. Не исследованы социальные и личностные предпосылки, способствующие формированию зависимости от СК. Зарубежными исследователями изучается вопрос влияния биологических факторов [287, 386, 515, 516]. В частности, изучено влияние полиморфных вариантов генов транспортеров дофамина и серотонина в вопросе риска возникновения зависимости от отдельных групп НСН [287, 386, 515, 516].

Между тем, до сих пор остается практически не раскрытым вопрос о комплексном взаимодействии личностных и генетических факторов формировании наркомании, вызванной употреблением СК.

## ГЛАВА 2. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

**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, синтетических катинонов) 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, вызванным преимущественным потреблением синтетических катинонов.

5. Изучить индивидуально-психологические характеристики, степень адаптивности 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, синтетический катиноны) с 2013 по 2016 г, в РБ на основании данных химико-токсикологического исследования, проводимого у наркопотребителей в рамках скрининговых мероприятий. Кроме того, в исследовании анализируются возрастные и гендерные характеристики потребителей ПАВ, 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 влияния частот полиморфных вариантов генов *DRD2/ANKK1* (rs1800497), *DRD4* (rs4646984), *SLC6A3* (rs28363170), *SLC6A3* (rs2702), *HTR2A* (rs6313), *HTR1B* (rs6296) на формирование, тяжесть заболевания, развитие острых психотических расстройств, суицидального поведения и индивидуально-личностных особенностей 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 системы *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 клиничко-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.

5. 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 тенденцию 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.

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 рассматриваемой нозологии. Представленные результаты молекулярно-генетических

исследований позволят использовать систему молекулярно-генетических маркеров для оценки генетического риска развития наркологических заболеваний. Одной из важных возможностей молекулярно-генетического прогнозирования является предсказание динамики клинических проявлений и тяжести течения зависимости.

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

Положения исследования внедрены в учебном процессе Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Создан сайт для потребителей наркотических средств, их семей и созависимых личностей с целью ранней диагностики и профилактики зависимого поведения. Ключевые результаты работы легли в основу ряда законодательных правительственных актов и профилактических антинаркотических мероприятий, разработанных Госдумой РФ, Государственным Собранием (Курултаем) РБ, Министерством здравоохранения РБ, Министерством образования РБ, Администрацией городского округа г. Уфа. Разработанные методики по ранней диагностике, лечению и профилактике зависимости от синтетических катинонов апробированы и успешно используются в реабилитационных центрах и наркологических учреждениях Республик Башкортостан и Татарстан, Оренбургской области.

#### **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 зависимых от стимуляторов, с преимущественным потреблением СК, по сравнению со здоровыми испытуемыми, определяются нарушения адаптации личности, проявляющиеся повышением в профиле шкал «Паранойяльность», «Шизоидность», «Достоверность», «Психопатия» по данным опросника «СМОЛ». Отмечаются высокие показатели агрессивности согласно опроснику «Показатели и формы агрессии А. Басса и А. Дарки», что проявляется в высоких средних значениях по шкалам «Чувство вины», «Раздражение», «Косвенная агрессия».

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 2015 года; по итогам решения комиссии получила награду 1-й степени (1-е место).

Результаты исследования используются в процессе преподавания на кафедре психиатрии и наркологии с курсом ИДПО и кафедре психотерапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, на факультете основ здоровья и безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВО «Башкирский государственный педагогический университет имени М. Акмуллы», на факультете психологии Башкирского государственного педагогического университета имени М. Акмуллы при чтении курса магистратуры.

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. Результаты исследования легли в основу ряда законодательных правительственных актов и профилактических антинаркотических мероприятий, разработанных Госдумой РФ, Государственным Собранием (Курултай) РБ, Министерством здравоохранения РБ, Министерством образования РБ, Администрацией городского округа г. Уфа.

## ГЛАВА 3. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 3.1. Новые синтетические наркотики. Проблема. История

Последнее десятилетие отмечено лавинообразным выходом на рынок новых синтетических средств с выраженным психоактивным действием. Причины их появления на нелегальном рынке наркотических средств перечисляет François Chavant (2015): во-первых, он отмечает снижение доступности и / или снижение качества «классических» наркотиков, таких как героин, кокаин или экстази; во-вторых, возникновение и развитие «свободных стран» с повышенным криминальным потенциалом; в-третьих, стремление аддиктов к стимуляторам и эмпаатогенам, имитирующим эффекты более дорогих наркотических средств (экстази, кокаин), и, в-четвёртых, впечатляющее развитие всемирного обмена информацией и «неуловимые» (расположенные на «офшорных» доменах) веб-сайты продаж.

Синтетические «дизайнерские» наркотики были созданы с целью обхода действующего законодательства [29, 43, 109, 462, 562]. Наиболее часто они являются аналогами существующих препаратов и лекарственных средств, полученных путем изменения их химической формулы [130, 191, 443]. Эти новые препараты созданы на основе многочисленных химических соединений: фенэтиламины, триптамины, пиперазины, катиноны, каннабиноиды и т. д., которые, в свою очередь, делятся на подклассы, каждый из которых содержит множество элементов. Общность подобных наркотических средств заключается в том, что их синтез сопряжен с сохранением основной структуры базового, зачастую естественного (природного) наркотического средства, добавлением к нему радикалов [169, 189, 191, 422, 469, 535].

В литературе, помимо обозначения «дизайнерские наркотики» (далее – ДН) имеются и другие названия подобных соединений. Встречается обозначение как новое психоактивное вещество (new psychoactive substance) НП АВ (NPS) [183, 195, 470]. Имеются также определения, отражающие

юридический аспект – «легальные наркотики» («Legal highs») [197, 221, 270, 331]. Иногда применяется термин «новый наркотик для отдыха и развлечений» (НРД) (novel recreational drugs (NRD)) [169, 221, 343]. Нами принято решение обозначать их как «новые синтетические наркотики» (НСН), что более полноценно отражает суть данного феномена. Актом Европейского центра мониторинга и контроля за наркотиками (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Control (EMCDDA)) (2016 г.) предложено их следующее определение: как «нового наркотического или психотропного препарата, распространяющегося в окончательном виде или в виде прекурсоров, и который может не подлежать контролю, согласно конвенции Организации Объединенных Наций, но который может представлять угрозу здоровью общества, сравнимой с той, которую несут вещества, перечисленные в этих конвенциях».

Особенности подобного подхода и синтеза «дизайнерских» соединений описаны, например, Александром и Энн Шульгиными в книгах "PiNKAL" [486] и "TiNKAL" [487], опубликованных в 1991 и 1997 годах соответственно. Интересны исследования Джона Уильяма Хаффмана, проводимые в 1980-х годах, которые были направлены на идентификацию эндоканнабиноидных рецепторов и попытки синтеза синтетических каннабомиметиков [309].

Новые синтетические наркотические вещества зачастую распространяются посредством неидентифицируемых интернет-мессенджеров (WhatsApp, Telegram, ICQ и прочих), с использованием так называемых «закладок», то есть без передачи «из рук в руки» [8, 23, 33, 301, 521]. Они реализуются под мимикрирующими названиями «соли для ванн» или «удобрения для цветов», «корм для рыб», которые не имеют никакого реального отношения к фактической цели данного вещества и обычно обозначены маркировкой «не предназначены для использования человеком / внутрь», «несъедобно» [9, 59, 143, 226, 546]. Эти препараты в настоящее время представляют основную часть психоактивных средств, предлагаемых «уличными» торговцами многих стран. Патологическое их действие на

человека крайне вариабельно и включает в себя стимулирующие и релаксические эффекты, психоделические, галлюциногенные и диссоциативные последствия. Токсичность данных веществ в последнее время подробно исследована и описана [115, 129, 498, 553]. Прием подобных ПАВ влечет за собой поведенческие эффекты (беспокойство, нарушения сознания, психозы, гиперкинезы) и физические проявления (гипертермия, рабдомиолиз, сердечно-сосудистые нарушения, обезвоживание) [110, 283, 317, 394, 433]. Протоколы специфического лечения подобных состояний не предусмотрены, и проводится только симптоматическая коррекция [374, 266]. Одна из основных проблем подобных интоксикаций НСН – затруднённая диагностика и идентификация [248, 561]. Зачастую невозможно провести их детекцию в обычных лабораториях, так как «классические» недорогостоящие скрининговые методики не обнаруживают молекулы НСН и продукты их распада [30, 133, 277]. Такого рода исследования зачастую возможны только в специализированных клинических или судебных лабораториях, обладающих современным оборудованием, быстрым обновлением аналитических библиотек и т. д. [205, 494]. Однако, довольно неспецифические масс-спектральные показатели и зачастую низкие концентрации в биологических жидкостях влекут за собой необходимость использования сложного оборудования. Одна из трудностей специфической диагностики – постоянное поступление на наркорынок новых синтетических ПАВ, что требует постоянного обновления картотек [396, 497].

Основной пик распространения НСН в мире пришелся на 2008–2012 годы, однако в этот период были не развиты методы выявления, и большинство подобных соединений не было включено в список наркотических средств [108, 225, 253, 318]. Начиная с 2012 года, были внесены в списки наркотических средств и прекурсоров различных стран большинство НСН, созданных на основе катинона [32, 467, 536]. Так, например, после запрета оборота МЕРН, МDPV и метилона с 2011 года [398], по данным Американской ассоциации токсикологических центров, было отмечено значительное снижение зарегистрированных интоксикаций СК: 2676 случаев

в 2012 году и 690 случаев в 2013 году [122, 235]. На начало 2013 года было известно о 215 веществах, которые были обнаружены и заявлены государствами – участниками системы раннего предупреждения ЕС с 2005 года, из них 46 – в 2011 году и 73 – в 2012 году [273]. По состоянию на октябрь 2015 года на консультативном портале раннего предупреждения о новых ПАВ Организации Объединенных Наций были размещены данные о 602 конкретных веществах, что на 55% больше, чем в октябре 2014 года, когда было сообщено о 388 веществах [228, 515]. Американская ассоциация The American Association of Poison Control Centers представила информацию о 303 отравлениях, связанных с «солями для ванн» в 2010 году. По состоянию на 2011 год было отмечено 2371 сообщение [122]. Согласно приложению «Google Insights», отслеживающему поисковые запросы в одноименном браузере, с 2008 года вначале в США и Великобритании, впоследствии в Европе, Украине и России начали в геометрической прогрессии, увеличиваться запросы по словам «mefedron», «MDMA», «kat», «соли», «соли для ванн» с достижением максимальной величины к концу 2013 года. [279]. Проведенный в 2014 году опрос более 2000 британских «клубберов» показал, что применение этих соединений является приемлемым для 26% респондентов, а 41,7% респондентов сообщили, что их друзья употребляли катинон (methedrone) [221]. Согласно общедоступному «Отчету о преступности в Англии и Уэльсе» (CSEW), который охватывает 35000 домохозяйств в 42-х административных районах, установлены два ключевых маркера риска, фиксированные по возрасту и полу. В отчете сообщается, что в течение последних 12 месяцев 2016 года опыт употребления СК имели до 0,9% от численности проживающих в Англии и Уэльсе. Возрастной диапазон употребляющих СК составил от 16-ти до 54-х лет, из них 68% были в возрасте от 16-ти до 24-х лет и 84,2% из них ранее использовали другой наркотик [271, 274]. Аналогичные цифры приводят и многие независимые организации: например, Фонд Ангелов (Angelus Foundation) - благотворительная организация, информирующая о вреде НСН, обнародовал опрос студентов высших учебных

заведений США, где было показано, что 19% респондентов систематически использовали СК и 36 % – эпизодически «за компанию» [285, 353].

Самые популярные и широко распространенные новые ПАВ относятся к двум основным группам препаратов: синтетическим каннабиноидам и синтетическим катинонам [208, 275, 359]. Тем не менее, на нелегальном рынке в качестве НСН встречаются и другие соединения, такие как амфетамин-подобные, синтетические галлюциногены, опиоиды, бензодиазепины, гормоны и прочие [391, 515, 541]. Однако сами потребители зачастую не знают, какой агент они употребляют, покупая его как «соль для ванн» [194, 548]. Как показал высокоточный анализ «уличного» СК, распространяемого под видом «соли для ванн», они могут состоять из одного соединения (например, MDPV) или комбинаций MDPV и одного или нескольких синтетических катинонов (α-рвр, метилон и т. д.), которые также могут выявляться отдельно [220].

В настоящее время разрабатывается классификация новейших синтетических наркотических веществ, в основу которой положены следующие критерии: 1) химическая структура; 2) нейрохимический эффект; 3) клинический эффект [11, 308, 553, 498].

1. Производные фенилэтиламина.
2. Синтетические катиноны.
3. Синтетические каннабиноиды (или каннабимиметики).
4. Синтетические опиоиды.
5. Синтетические производные кокаина.
6. Производные лизергиновой кислоты.
7. Синтетические производные триптамина.
8. Производные фенциклидина (блокаторы NMDA-рецепторов).
9. Производные пиперазина.
10. Агонисты ГАМК A/B-рецепторов и их производные.

В прошлом, за исключением короткого периода в начале 1980-х годов, совпадающего с определением катинона как естественного растительного продукта с потенциалом злоупотребления, научный интерес к аналогам катинона и природному катинону был относительно небольшим [171, 316]. Вторая волна интереса была проявлена в начале 1990-х годов, когда меткатинон (N-метилкатинон, или МСАТ) был идентифицирован как потенциальный наркотик и внесен правительством США в качестве наркотического средства в Список I (наркотиков) [219,467]. На сегодняшний момент, синтетические катиноны, наряду с новыми «синтетическими каннабиноидами», представляют актуальную глобальную проблему, так как отмечается экспоненциальный темп роста их распространения и потребления [218, 358, 482]. В обширную группу синтетических «дизайнерских» наркотиков входят и искусственно синтезированные катиноны.

### **3.2. Современный подход к проблеме зависимости от синтетических катинонов**

Природные катиноны (норэфедрон) – это алкалоиды, впервые выделенные из растения ката, кустарника семейства бересклетовых, произрастающего в Йемене, Судане и других странах Восточной Африки [120, 171, 174, 250, 323]. Кат (*Catha edulis*) – это вечнозеленое дерево средних размеров, листья которого обладают психостимулирующим эффектом [325, 555]. Жевание листьев ката является традиционной привычкой в различных популяциях аборигенов, чтобы облегчить усталость и произвести анальгезию [555]. Исторически, датой открытия ката, принято считать 13 век, когда арабский врач Нагиб ад-Дин, стал давать кат солдатам для снятия усталости и голода. Детальное описание химического и фармакологического профиля и негативного воздействия злоупотребления катом на здоровье было документировано и критически рассмотрено в середине прошлого века [118, 325, 174, 380]. Одно из первых сравнений шизофрении с последствиями интоксикации СК было проведено James Giannini A. (1982), когда он показал, что употребление ката может индуцировать развитие психического заболевания. Споры о пользе и вреде употребления ката поднимались в печати

на протяжении полувека Bell S. et al. (1955), Shadan P. и Shellard E.J. (1962), Luqman W. и Danowski T. S. (1976), Al-Mamary M. et. al (2002).

Сам «катин» впервые признан наркотическим средством и включен в список наркотиков в Великобритании в 1971 году [114, 265, 270]. По токсическому действию катиноны сходны с амфетаминами (рис. 1) и потому иногда распространяются под их видом. Катиноны – обширная группа веществ, ориентировочно появившихся на рынке синтетических наркотиков в США с 2004 года, в Европе с 2008 года, в России – с 2010 года.

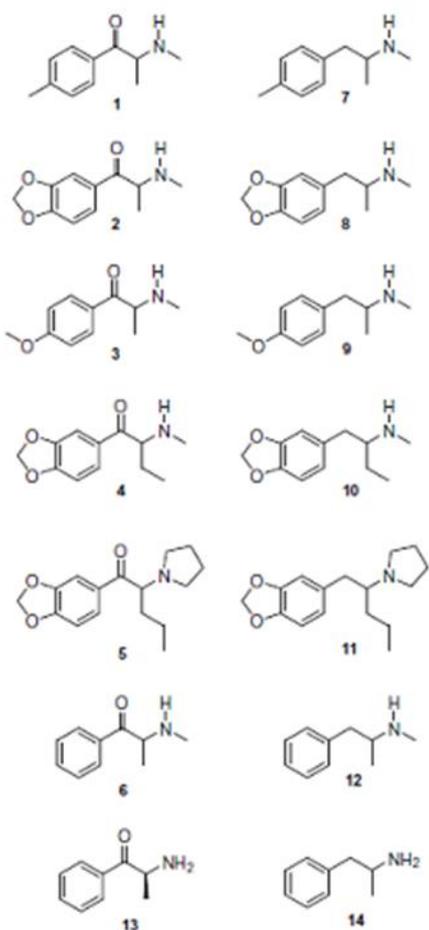


Рисунок 1. Производные амфетамина и катинона

Мефедрон (40-метилметкатинон, 40-ММС (1), Метилон (2), Метедрон (3), Бутилон (4), Метелендиоксипировалерон (МДПВ, 5), Меткатинон (6), 40-метилметамфетамин (7), Метилендиоксиметамфетамин (МДМА, «экстази», (8), 40-метоксиметамфетамин (40-ММА, 9), метилендиоксиэтиламфетамин (МДЭА, 10), Метилбензодиоксиол-бутанамин (MBDB, 'Eden' (11), Метамфетамин (12), S-катинон (13), амфетамин (14).

Нелегально первое синтетическое наркотическое вещество группы катинонов было синтезировано в СССР в 1982 году, это был эфедрон, получивший впоследствии распространенность в среде наркоманов, особенно в местах лишения свободы [219, 467]. В настоящее время известно более 50-ти различных производных катинона, обладающих психотропной активностью. Полусинтетический меткатинон (эфедрон) и синтетический мефедрон создавались в интересах фармакологии [470]. В частности, в СССР

в 30–40-е годы 20-го столетия меткатион пытались использовать для лечения эндогенной депрессии [467]. Некоторые исследователи связывают этап эфедриновой наркомании в нашей стране в 80-90-е годы с этими экспериментами [75].

Синтетические катиноны можно разделить на следующие группы: производные фенилэтиламина (метилендиоксипировалерон (MDPV), альфа-PVP, альфа-PVT, МНРН, и др.) и катиноны-β-кетоны (метилон, этилон, мефедрон и др.) [182, 276]. Распространяются данные наркотические средства в виде «солей для ванн», пятновыводителей, удобрений, либо в виде различных пищевых добавок.

При этом 3,4-метилендиоксипировалерон (MDPV) является одним из наиболее известных представителей синтетических катинонов, и часто выступает в роли основного компонента «солей». Альфа-пирролидиновалерофенон (α-PVP или “флакка”) - является структурным предшественником MDPV, и в настоящее время является популярным рекреационным наркотиком на нелегальном рынке [515].

Впервые изомер норэфедрин (норпсевдоэфедрин) («cathine») был выделен из растения ката Wolfes (1930). А позднее Alles et al. (1961) и Ристич и Томас (1962). Alles et al. (1961) обнаружил, что катин обладает выраженным стимулирующим действием. Учитывая высокий интерес к психоактивным веществам в то время, кат и катин были предметом крупной статьи в New York Times [118]. Однако вскоре было показано, что «катин» сохраняется только в свежих листьях или экстракте и его эффект резко снижается при их хранении, а сам катин разрушается [380]. В то же время было отмечено, что даже на фоне длительного хранения экстракт листьев ката вызывал эффекты одурманивания, что позволило предположить наличие других ПАВ, помимо катина [325–327]. Только в 1979 году под эгидой ООН была проведена серия исследований, завершившаяся окончательной идентификацией «более сорока алкалоидных компонентов в листьях ката» (UN Document, 1979). Рабочая группа ООН выделила (-) α-аминопропиофенон из листьев ката в 1975 году и

назвала его веществом «катинон» [170, 316]. Катинон оказался мощным двигательным стимулятором, подобным амфетамину, что было показано экспериментальным путем на грызунах [171, 174, 316; 328, 330]. Интересно отметить исследовательский артефакт: Vander и Schoot (1962) почти за двадцать лет до идентификации катинона и введения термина «катинон», анализируя «дизайны» амфетамина, случайно выделили аминопропиофенонил, обнаружили, что он, как и его структурный родственник амфетамин, также вызывает гипертермию у кроликов, которая могла блокироваться антагонистом дофамина галоперидолом [328]. Весьма примечательно, что многие агенты, называемые в настоящее время синтетическими катинонами, были первоначально исследованы как аноректические агенты или центральные стимуляторы (запатентованные, прежде всего, фармацевтической промышленностью) в 1960-е годы или ранее [286]. Kalix (1992) был первым, кто назвал катинон «естественным амфетамином» и предположил общность их механизмов действия на моноаминном уровне.

### **3.3 Клинические аспекты употребления синтетических катинонов**

Психотропные эффекты замещенных катинонов напрямую зависят от вида, типа вещества, и потребляемой дозы [2,5,17,522]. К основным психоактивным эффектам синтетических катинонов, можно отнести следующие: усиление произвольного внимания, возникновение чувства эмпатии, эйфорию, стремление к общению, ускорение темпа речи, усиление чувственного восприятия, сенсорную гипераккузию, снижение аппетита, различного рода инсомнические нарушения, повышение либидо, усиление моторной активности, повышение выносливости [100]. Согласно клиническим опросам потребителей синтетических катинонов, в состоянии одурманивания возникают ряд «побочных» симптомов, как со стороны психической сферы, так и стороны соматического состояния [3,12,152,161]. Основные «побочные»

симптомы, связанные с употреблением синтетических катинонов представлены в таблице 1.

Таблица 1

Побочные эффекты употребления синтетических катинонов.

Соматические побочные эффекты	Психические побочные эффекты
Сердечно-сосудистая система: тахикардия, гиповолемия, артериальная гипертензия, боль в грудной клетке, изменение сегмента ST на ЭКГ, миокардит, кардиоалгия.	Ажитация, моторное возбуждение
Неврологические нарушения: цефалгии, инсомния, головокружение, судороги, интенционный тремор, преходящие нарушения мозгового кровообращения, коллапс, синкопальные состояния, гипергидроз, гиперрефлексия, миоклонии, парестезии, серотониновый синдром	Тревога, деперсонализация, дереализация, панические атаки,
Кроветворная система: ДВС-синдром, тромбоцитопения, анемия	Анорексия
Нарушения со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, боли в эпигастральной области, нарушение функции печени, печеночная недостаточность	Параноидный синдром, зрительные и слуховые галлюцинации (угрожающего содержания), явления онейризма
Дыхательная система: одышка, дыхательная недостаточность, респираторный ацидоз.	Ангедония, депрессия, суицидальные мысли и действия
Мочевыделительная система: повышение уровня креатинина, повреждение клубочковой системы почек, ОПН, гипонатриемия, гиперкалиемия, гиперурикемия.	Когнитивные расстройства: токсическая амнезия, фиксационная амнезия, ретроградная амнезия.
Костно-мышечная система: повышение креатинина киназы, рабдомиолиз, периферическая вазоконстрикция.	Острые паранойяльные психозы
Органы зрения: мидриаз, нистагм, нарушения аккомодации.	Полиморфная психотическая симптоматика

ЛОР-органы: носовые кровотечения, глоссит, тризм жевательной мускулатуры, бруксизм	Самоповреждения (огнестрельные, ножевые, членовредительство)
Последствия парентерального употребления: венозные тромбозы, эрозии кожи в местах инъекций, абсцессы, флегмона мягких тканей, свищи в метах инъекций, некротизирующий фасциит.	Грубые нарушения поведения без психотической симптоматики.

Кардиологические, неврологические, и психиатрические побочные эффекты, связанные с употреблением СК - наиболее частые причины обращения за неотложной медицинской помощью [171, 394, 551]. Употребление НПС, а в частности СК, может приводить к немотивированным насильственным действиям, убийству, развитию комы, смертельным исходам [15,180]. Интересным является факт, что явления ажитации, являются наиболее частой причиной обращения за медицинской помощью среди начинающих потребителей СК. В Шотландии на долю таких пациентов приходится 26% обращений в отделения скорой помощи [240]. В ретроспективном исследовании американских токсикологических центров, эта цифра составляет 82% от всех обращений за помощью [260]. По данным отделений скорой помощи на всей территории США, данная цифра составляет 66% [298]. При соматическом обследовании пациентов, госпитализированных в состоянии острой интоксикации вследствие употребления СК, определяются: различного рода психотические нарушения, выраженная тахикардия, повышение АД до кризовых цифр, судороги, гипертермия. Развитие серотонинового синдрома, также не является большой редкостью [413,457,467]. Явления острых ишемических атак получили распространение в последнее время, с выходом на теневой рынок нового поколения СК [454]. В клинической выборке, состоящей из 236 пациентов в США, употреблявших «соли для ванн», детектированных посредством газовой хроматографии/масс-спектрометрии, в качестве активного вещества было типировано MDPV. Основные клинические проявления распределились следующим образом:

ажитация (82%), агрессивное поведение (57%), нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (56%), галлюцинаторные нарушения (40%), острые паранойяльные нарушения психотического уровня (36%), растерянность (35%), миоклонии (19%), гипокалемия (4%), печеночная недостаточность (9%) [220,245,430]. Категория таких пациентов нуждается в срочных лечебных мероприятиях, либо в условиях отделения неотложной помощи, либо в условиях реанимации [454]. Основные лечебные мероприятия должны включать в себя применение бензодиазепинов, агрессивное охлаждение организма для борьбы с гипертермией, коррекцию явлений гипонатриемии, ИВЛ в случае развития дыхательной недостаточности, растворы катехоламинов, применение эфферентных методов для коррекции тяжелых метаболических нарушений, и явлений острой почечной недостаточности. По данным американской ассоциации врачей неотложной помощи 49% пациентов, госпитализированных в состоянии острой интоксикации, вызванной СК - проходят лечение в отделении терапии, 21% в отделении реанимации, 12% проходят лечение в остром психиатрическом отделении, 12% в различных соматических отделениях (инфекционное, кожное, неврологическое) [213, 356].

Клинические проявления интоксикации по мнению Marinetti & Antonides (2013) формируются в течение 1-5 минут после употребления наркотического средства и продолжаются от 1 до 3 часов. Нежелательные эффекты, прежде всего неврологические и сердечно-сосудистые, могут длиться от нескольких часов до нескольких дней [189]. Тем не менее, все, что описано выше весьма произвольное утверждение, так как никаких контролируемых клинических исследований воздействия СК на организм человека не проводилось [172]. При описании действия конкретных СК, всегда существуют следующие факторы, которые необходимо учитывать при проведении анализа - 1) различные препараты известны под десятками разнообразных имен; 2) некоторые препараты содержат несколько компонентов группы СК - от 3 до 10, 3) основные компоненты и их

соотношение постоянно меняются (даже при сохранении «торговой марки»), и 4) лица, опрашиваемые в отделениях неотложной помощи, как правило, не знают конкретно, активное вещество употребляемого наркотика и его химический состав [17,129,368,421]. Другим фактором, влияющим на клинические проявления, является путь введения. Например, как описывают Prosser & Nelson (2012), синтетические препараты катинона можно вводить перорально, сублингвально, ректально, внутримышечно, внутривенно или путем ингаляции. Путь введения определенно влияет на скорость начала, продолжительность действия и метаболизм [129]. Что касается разовой дозы, то тут встречаются вариации от нескольких миллиграммов до 1 грамма, но так как потребители не могут быть уверены в содержании или чистоте препарата, результаты самоопроса могут быть весьма спорными.

Типичными пользователями СК в Великобритании, согласно German (2014), являются молодые люди (средний возраст 25,1 лет), мужчины, имеющие опыт употребления иных стимуляторов (96% употребляли экстази, 92% – кокаин). СК часто принимается в растворенном виде, в среднем, до шести приемов в течение девяти часов, с интервалом от тридцати минут до двух часов между дозами, в общественных местах, таких как, вечеринки, бары или ночные клубы, и часто в сочетании с другими ПАВ (алкоголь, кокаин, экстази, каннабис, кетамин). Общее количество СК, потребляемого в течение одной сессии, колеблется от 25 мг до 9 г [112, 385].

Данные о клинических проявлениях СК крайне скудны и полиморфны. Однако опрос зависимых от СК показал такие превалирующие ощущения, как сильная эйфория, повышенная концентрация, разговорчивость, эмпатия и «стремления к движению», а также повышенное сексуальное желание [125, 141, 552]. Среди негативных эффектов, связанных с СК и выявленных после его употребления, наблюдались: сжимание челюстей, снижение аппетита, повышение температуры тела и потливость, учащенное сердцебиение и проблемы с памятью [167, 188, 476, 495, 501]. Эффекты отмены после применения мефедрона чаще всего включают усталость, бессонницу,

заложенность носа и нарушение концентрации [500, 531]. Большинство пользователей имеют полинаркотическую историю злоупотреблений, в том числе и с наркотическими средствами. По наблюдениям 34-х больных, тахикардия наблюдалась у 65% больных, дистония – у 18%, рабдомиолиз – у 96%, агитация – у 62%, галлюцинации – у 50% и паранойя – у 21% больных [402].

Клиника острого отравления СК напоминает моноаминовую дисфункцию, которая была продемонстрирована в опытах на животных [109, 238, 289]. Выраженность психосоматических и неврологических проявлений на фоне максимальной интоксикации непосредственно связана с действием СК на моноаминовую систему [489]. Характерны и интоксикационные нарушения, характеризующиеся выраженным делирием, который превосходит по клиническим проявлениям (психопатологический гиперпродукции, соматическим нарушениям) «антихолинэргический» синдром, вызываемый димедролом и циклодолом [283]. СК способны вызывать психотические нарушения в виде слуховых и тактильных галлюцинаций, сопровождающихся дезорганизацией поведения [62]. Отмечено, что подобные острые психотические нарушения могут носить острый характер и пролонгированный во времени [323]. Belackova V. et al. (2017) отмечена возможность как регрессии, так и нарастание психопродуктивной картины, даже при отсутствии дальнейшей интоксикации. Caulfield A. (2016), Deroux S. J. и Dunn W. A. (2016) описывают случаи госпитализации зависимых от СК в выраженном психотическом состоянии по прошествии нескольких дней после последней интоксикации. Психотические нарушения носят крайне стойкий характер и тяжело поддаются купированию на фоне проводимой антипсихотической терапии [119, 146, 353].

При этом, клинически, наблюдается выраженная тахикардия (более 120 в мин.), мидриаз, сухая теплая кожа, гипертензия (от 160/100 мм.рт.ст. и выше), возможен гипергидроз. При соматическом исследовании: тоны сердца звучные, определяется акцент 2-го тона на аорте, появляется 3-й тон на

верхушке. При оценке гемодинамики регистрируют высокое ОПС, синдром малого выброса, т. е. гипокинетический тип кровообращения с высокой постнагрузкой [386]. В случае дальнейшего нарастания интоксикации происходит повышение АД до 190-200 мм. рт. ст., сопровождается большим снижением ударного объема и увеличением ОПС, возникает опасность аритмий, у больных определяется бледность кожных покровов, гипотермия, происходит постепенное угнетение сознания, развивается шок [383].

Таким образом, основные клинические проявления интоксикации СК: тошнота, мигреноподобная головная боль, приступы страха, диссоциативные симптомы («чувство, что находишься в другом мире»).

При систематическом приеме катинонов возможны следующие проявления. Длительность действия СК в среднем составляет от шести до десяти часов. При клиническом интервьюировании наркозависимых известно, что при приеме катинонов возникает неукротимое желание употреблять незамедлительно снова и снова, до окончания наркотического средства [119]. Потребители это отмечают как «жор», чаще наблюдается в середине второй стадии зависимости, и расценивается как неблагоприятный фактор, при котором возможны передозировки и выраженные психические нарушения с исходом в суицид или несчастный случай. При употреблении СК отмечаются кровотечения из носа, ожоги слизистой оболочки (нос, гортань), галлюцинации, тошнота и рвота, изменение тембра голоса (хрипота) вследствие хронического химического и термического ожога голосовых связок, проблемы кровообращения; также этот наркотик оказывает воздействие на концентрацию внимания, возможны проблемы с памятью. В случае кумуляции, при длительном приеме катинонов или употреблении в больших количествах, отмечаются беспокойство, паранойя, депрессия, увеличенное потоотделение, неконтролируемое сокращение челюстных мышц [133, 283, 458, 548].

Наиболее характерные симптомы приема катинонов – гипертермия, ажитация, страх и нарушения сна – длятся от шестнадцати до девяноста шести

часов, обычно их связывают с краткосрочным нарушением функции DAT и SERT, а явления абстиненции и постабстинентной астении связывают с долгосрочной нейротоксичностью DA и 5-HT [566]. Несмотря на индуцированную СК кратковременную потерю функции DAT и SERT, стойкие нарушения были зарегистрированы только в системе 5-HT и в условиях, которые способствуют гипертермии [542]. Через семь дней после начала введения высоких доз СК (мефедрона) линиям инбредных мышей было отмечено снижение активности SERT в гиппокампе и содержания 5-HT на 60% и 45% соответственно [114, 383, 437]. Однако в ряде других исследований не было обнаружено снижение 5-HT в течение нескольких дней и недель после введения СК (мефедрона), хотя были отмечены снижение количества введений, дозировки и / или более длительные периоды между инъекциями [226, 265].

Ажитация, миоклонии, цефалгии, острые паранойяльные нарушения, транзиторные эпизоды слуховых галлюцинаций, являются частыми психическими и неврологическими нарушениями, в период острой интоксикации СК, согласно самоотчетам потребителей [15,17,429,454]. СК способны вызывать слуховые и тактильные галлюцинации, с дезорганизацией поведения. Психопатологические нарушения могут носить как преходящий, так и протрагированный характер. Многие пациенты госпитализируются в остром психотическом состоянии, спустя несколько дней после последнего употребления, а психотические нарушения, сохраняются в течение нескольких дней, на фоне проводимой антипсихотической терапии [15,58]. Комбинации анксиолитических и антипсихотических препаратов (лоразепам + галоперидол; диазепам + галоперидол; рисперидон) могут быть использованы в схеме лечения катинон-индуцированных психозов [15,58,60]. Галоперидол следует применять с осторожностью, так как, его применение может спровоцировать усиление уже имеющейся гипертермии, и привести к развитию злокачественного нейролептического синдрома [460]. Показано, что гипертермия и прочие острые проявления нарастают в ответ на повышение

концентрации СК [254]. Например, введение низких доз мефедрона (до 10 мг / кг) с интервалом шесть часов приводит к повышению температуры мыши до 38°C и не вызывает существенных или опасных явлений, таких как возбуждение, тахикардия, повышенная судорожная готовность [109, 422, 499]. Напротив, интенсивное введение СК (мефедрон в высокой дозе, 4 × 50 мг / кг, инъекция с интервалом два часа), вызывает значительную и длительную гипертермию при средней температуре тела до 40,0±0,1°C в течение восьми часов, сопровождающуюся выраженным психомоторным возбуждением [263]. Отчеты об оказании экстренной помощи при случаях отравления человека указывают на то, что гипертермия является ключевым симптомом передозировки СК (MDPV) [433] и температура тела на пике интоксикации достигает до 42,1°C [548]. Данный феномен также может быть причиной энцефалопатии на фоне длительного потребления СК, которая и приводит к таким нарушениям, как снижение памяти, внимания, повышение тревоги и вспыльчивости.

Суицидальное поведение у лиц, потребляющих синтетические катионы, ранее не обращавшихся за психиатрической помощью, признано второй по частоте причиной смертности среди потребителей СК [512,514,563]. При этом, лишение жизни через повешение самый частый метод самоубийства среди потребителей данного вида наркотических средств [245]. Далее, по степени распространенности способом суицида идет использование огнестрельного оружия [472]. На третьем месте-самопорезы вен в локтевых сгибах и преднамеренное падение с высоты (дома, мосты) [264]. По мнению других авторов, СК не выделяются среди других психостимуляторов, по фактору завершенных суицидальных попыток, но значительно превалируют среди потребителей опиатов [370]. Частота, распространенность суицидальных попыток при употреблении СК, их взаимосвязь с личностными и биологическими особенностями индивида нуждается в дальнейшем анализе и классификации [99,108,513]. Для наркомании, обусловленной употреблением СК характерно достаточно быстрое развитие и формирование

зависимости - в течение 1,5-3 месяцев от первого употребления. Непосредственно абстинентный период у зависимых о СК условно можно разделить на две последовательные фазы: - острая, в которой стержневыми являются расстройства аффективного спектра, чаще всего тревожная депрессия, стойкие инсомнические нарушения, флэш-баки, снижение аппетита, неусидчивость, транзиторные эпизоды простейших слуховых галлюцинаций. При подострой (второй) фазе абстиненции чаще встречаются аффективные нарушения с гиподинамическим компонентом, отсутствие аппетита, двигательная заторможенность, неглубокий поверхностный сон с частыми пробуждениями. Прослеживается зависимость от подвида наркотического средства, способа введения, стажа употребления, пола, возраста пациента и сопутствующих соматических нарушений. По нашему мнению, и мнению некоторых отечественных авторов, выделение второй фазы абстиненции, в данном случае не совсем обоснованно, так как, речь скорее идет об постабстинентном периоде, а не об очерченном психопатологическом образовании [78, 480].

#### **3.4. Механизмы патогенетического действия синтетических катинонов и клинические особенности**

Синтетические катиноны, синтетические каннабиноиды и другие новые агенты, включая некоторые недавно введенные ЛСД-подобные галлюциногенные агенты хотя и получили название «новые психоактивные вещества» («NPS»), либо «дизайнерские наркотики» (UNODC, 2013), однако оно больше подходит для юридических целей и печатной прессы, так как не дает понятия о механизмах действия отдельных агентов (или классов агентов). Структурно же и по клиническим эффектам, СК, как было определено ранее, можно охарактеризовать как «аналоги амфетамина» или, что еще точнее, как «аналоги фенилизопропиламина», но их результирующие клинические проявления и механизмы действия заметно отличны по свойствам от самого амфетамина [163].

Было проведено небольшое количество доклинических и клинических исследований, оценивающих фармакологию, токсикологию и физиологические эффекты синтетических катинонов. Учитывая их близкое структурное сходство с меткатиноном, МДМА и другими амфетаминами, синтетические катиноны, могут действовать в качестве стимуляторов за счет нарушения центральных моноаминных систем. Действительно, опубликованные Е. Турккё (2016) доклинические данные указывают на дисрегуляцию центральных и периферических моноаминных систем, которая является основным механизмом действия СК. Glennon R. A et al. (2016) показали наличие двух механизмов в основе индуцированного стимуляторами увеличения внеклеточных моноаминов: блокировка захвата транспортера и повышение пресинаптического высвобождения. Транспортеры дофамина – DA (DAT) и серотонина – 5-НТ (SERT) регулируют количество нейротрансмиттера в синаптической щели, влияя на силу и продолжительность передачи сигналов между нейронами. Функциональные нарушения транспортера могут быть связаны как с острыми, так и со сформированными нарушениями в системах DA и 5-НТ после воздействия стимуляторов, как это показано на примере амфетаминов [256, 401]. Кроме того, увеличение моноаминов может происходить в результате активации высвобождения их из синапсов, обусловленных пресинаптическим введением нейротрансмиттеров из других систем, таких как холинергические или глутаматергические системы, а также от самого наркотического средства, которое может иметь химическую схожесть с DAT и / или SERT. [213, 322, 445]. Исследования *in vitro* также подтверждают, что СК (мефедрон и метилон) не только блокируют DAT и SERT [142, 365], но и действуют как DA и 5-НТ активаторы, высвобождая нейротрансмиттер из синапсов [247, 435, 456]. Напротив, MDPV не действует через механизмы DAT и SERT, но реализует эффекты через механизм ингибирования обратного захвата DA и 5-НТ [472,

558]. Таким образом, можно заключить, что общий принцип действия катинонов основан на блокаде обратного захвата и стимуляции выделения норадреналина, серотонина и дофамина в нервных окончаниях. Kalix P. et al. (1986) показали, что натуральный катинон способен индуцировать высвобождение из депо физиологических катехоламинов, и установили общность механизмов действия амфетамина и растительного катинона.

Однако, в последнее время обнаружены различия в патогенетических механизмах воздействия СК на систему подкрепления [164]. Так, например, механизм действия MDPV аналогичен механизму действия кокаина и реализуется как мощный ингибитор поглощения моноаминов в транспорте дофамина, серотонина и норадреналина [117, 203, 324].

Экспериментальные исследования *in vitro* показали, что замещенные катиноны действуют как стимуляторы центральной нервной системы путем увеличения в синаптической щели концентрации катехоламинов [523]. Показана также способность производных катионина стимулировать выделение катехоламинов из пресинаптических везикул. В то же время, значительные различия выявлены в механизмах действия замещенных катинонов *in vitro*. Например, установлено, что мефедрон, метилон, этилон, бутилон, и 4-флуорометкатинон (4-FMC) являются неселективными аналогами транспортеров, нейроаминов [283]. В частности, этилон выступает в качестве неселективного ингибитора DAT (половина максимальной ингибирующей концентрации [IC<sub>50</sub>] = 2,5 мкМ) [523]. Метилон подавляет деятельность DAT (4,8 мкМ), SERT (15,5 мкМ). Simmler L.D. et al. (2014) обнаружили, что 4-FMC усиливает синтез дофамина, начиная с дозировок 10 нМ.

Альфа-пировалерон ( $\alpha$ -pvr) и MDPV ускоряют выделение дофамина или серотонина, но действуют как специфические сильнодействующие блокаторы DAT и 5HTTLR, демонстрируя очень высокое сродство к DAT в низком

диапазоне ( $30 \text{ нМ} \pm 5 \text{ нМ}$  и  $10 \text{ нМ} \pm 2 \text{ нМ}$ , соответственно) и плохое сродство к 5HTTLР в интервале ( $4,97 \pm 0,03 \text{ мкМ}$  и  $2,86 \pm 0,1 \text{ мкМ}$  соответственно) [421]. Кроме того, исследования Simmler L.D. et al. (2014) показали, что альфа-пировалерон и MDPV являются наиболее эффективными ингибиторами DAT ( $IC_{50} = 35 \text{ нМ}$  и  $31 \text{ нМ}$  соответственно) среди исследованных лекарственных средств, амфетамина и кокаина.

В общем, действие СК на организм человека, условно можно описать двумя механизмами, или их комбинацией: аптейк блокады моноаминов, и ингибирование механизмов транспорта моноаминов, с последующим усилением выброса, что позволяет провести параллели, с «классическими» психостимуляторами, и облегчает понимание механизмов действия синтетических катинонов (Таблица 2) [3, 329, 546]. СК являются мощными ингибиторами обратного захвата норадреналина, при этом имеются различия в профилях ингибирования дофамина, и обратного захвата серотонина, а также механизмах синтеза моноаминов, что объясняет разницу в клинических проявлениях, связанных с употреблением СК, и токсичных эффектах. MDPV действует как мощный, и селективный блокатор обратного захвата моноаминов, при этом оказывая меньшее действие на выброс моноаминов, по сравнению с кокаином. Мефедрон и метилон, могут выступать не только в роли неселективных ингибиторов обратного захвата моноаминов (копируя действие кокаина), при этом могут увеличивать высвобождение серотонина (аналогично действию MDMA). Искусственно синтезированные катиноны оказывают максимальное ингибирующее действие в отношении дофамина, при этом выступая в роли не менее мощного ингибитора обратного захвата серотонина. Известно, что синтетические катиноны повышают двигательную активность. Двигательная активность повышается при употреблении малых доз наркотика, и снижается - при употреблении высоких доз наркотического вещества. Влияние СК на память и процессы обучения, в настоящее время

недостаточно изучены. В лабораторных опытах с грызунами доказано существенное снижение долгосрочной памяти при введении мефедрона, и практическое отсутствие влияния на память при введении метилона [24]. Мефедрон, являясь «энтактогенным наркотиком», с MDMA-подобными эффектами, в лабораторных условиях показал, повышение «социального» взаимодействия среди крыс, после введения [27,29].

Таблица 2

Классификация синтетических катинонов по механизмам ингибирования обратного захвата моноаминов.

Синтетические катиноны	Ингибиторы обратного захвата моноаминов			Высвобождение моноаминов		
	Дофамин	Норпенефрин	Серотонин	Дофамин	Норпенефрин	Серотонин
MDMA-подобные катиноны						
Мефедрон	+++	+++	++	++	++	++
Метилон	+++	+++	++	++	++	++
Метамфетамин-подобные катиноны						
Катинон	++	+++	+	+++	+++	-
Меткатинон	++	+++	+	+++	+++	-
Кокаин-подобные катиноны						
Пировалерон	++	+++	++	-	-	-
MDPV	++	+++	++	-	-	-

В целом же, механизм действия дизайн-катинонов и клиническая картина интоксикации ими аналогичны амфетаминам.

Основные причины стойких индуцированных нарушений СК в системе 5-НТ и их отсутствие в системе DA неизвестны. Высказано предположение,

что длительная потеря (более двадцати четырех часов) функции везикулярного транспортера моноаминов-2 (VMAT2), которая упаковывает цитоплазматический дофамин в синаптические везикулы, связана с долгосрочной стимуляцией DA и токсичностью 5-HT [155]. Уменьшение поглощения VMAT2, по мнению den Hollander (2016) и Rozov (2013), по-видимому, приводит к увеличению количества необработанных DA или 5-HT в пресинаптическом цитоплазматическом пространстве, которое может быть преобразовано в реактивные виды кислорода или хиноны и вызывать повреждения рецепторов. Таким образом, если СК способны избирательно снижать активность VMAT2 в системе 5-HT, но не в системе DA, соответственно увеличить плотность 5-HT (что чаще всего генетически детерминировано), то могут образовывать реакционноспособные виды кислорода или вызывать эксайтоксичность, которые частично приводят к селективной нейротоксичности 5-HT и вызывают подобные долгосрочные изменения.

### **3.5. Предиспозиционные факторы формирования зависимости от синтетических катинонов (социальные, личностные, генетические)**

Отмечено, что серьезным катализатором незаконного потребления психоактивных веществ (ПАВ) является скрытая активная пропаганда, реклама в средствах массовой информации пива, табака, молодежной субкультуры, связанной с употреблением ПАВ, доступность этих веществ. Необходимо подчеркнуть, что проводимая средствами массовой информации «антинаркотическая пропаганда» зачастую отличается недифференцированностью и непоследовательностью [13]. Это формирует у молодежи противоречивость представлений о наркотиках, под влиянием которой, с одной стороны, пропагандируется образ наркомана, а с другой – интерес к употреблению ПАВ [9]. Расхождение законов и традиций молодежной субкультуры приводит к когнитивному диссонансу в отношении мотивов употребления ПАВ [22]. Снижение интереса к образованию,

культивация ценностей, в которых присутствуют элементы гедонизма, немедленного получения удовольствия и исполнения желаний, становятся важными ингредиентами аддиктивного стиля жизни [26]. Технократизация и высокий ритм современной жизни вызывают серьезные психоэмоциональные перегрузки.

Психоактивные вещества могут выступать иногда в роли адаптогена, они повышают неспецифическую устойчивость организма к действию стрессовых факторов среды и приводят к быстрому формированию зависимостей [31, 37]. По данным «Центра социологических исследований», в возрастной группе 11-ти – 24-х лет удельный вес регулярно потребляющих наркотики (с частотой не реже 2-3 раза в месяц) составляет 9,6% от общей численности данной возрастной группы, алкогольные напитки (включая пиво) – 50,5%, курящих – 45,6% [4]. Произошло значительное увеличение первичной обращаемости детей в возрасте 15–17-ти лет по поводу психических и поведенческих расстройств, связанных со злоупотреблением наркотиков. За последние пять лет прирост данного показателя составил около 6% [44]. По данным зарубежных исследователей, число употребляющих наркотические средства среди учащихся школ (15–17 лет), превосходит число употребляющих среди студентов (48,78% и 41,98% соответственно) [60].

В то же время, согласно Gregg R. A. (2014), из всей выборки имевших опыт употребления СК зависимость формируется у 12–19%. Анализ причин, непосредственно приводящих к употреблению детьми подросткового возраста ПАВ, позволяет заключить, что данная проблема многоаспектна. Сегодня можно говорить о потере «социального иммунитета» к ПАВ, и угроза употребления касается всех семей без исключения, а не только так называемых «неблагополучных» [69]. Изменились и представления о факторах риска употребления ПАВ, которое определяется как индивидуальными, так и социальными особенностями индивида, а также комбинацией тех и других [85, 94, 496]. В то же время следует отметить, что, несмотря на крайнюю

актуальность исследуемой проблемы, на сегодняшний день не разработаны методы специфической патогенетической профилактики, диагностики и терапии зависимости от СК [508].

Определение патогенетических механизмов заболеваний наркологической нозологии задает основной вектор современных исследований. Основное понимание ведущей роли зависимости от психоактивных веществ в формировании наркологического заболевания описывается как «стержневой признак», опубликованный в классических трудах И.П. Пятницкой (2008). Механизмы формирования зависимости от ПАВ и протективные факторы невосприимчивости к СК, остаются на данный момент неизученными. Следует отметить, что способность того или иного наркотического средства вызывать зависимость варьирует в широких пределах. Также различна и скорость формирования наркологического заболевания: от злокачественного грубопрогредиентного до медленного, растянутого на десятилетия. Различны у каждого индивида, и такие основные признаки зависимости от ПАВ, как рост толерантности, особенности эйфории, вид и длительность острого психотического расстройства (при его наличии). Данные медицинской статистики показывают, что зависимость от ПАВ формируется только у определенного спектра индивидов, то есть сам факт употребления ПАВ является необходимым, но отнюдь не достаточным условием. В связи с описанной выше тревожной ситуацией, связанной с немедицинским употреблением наркотических средств в России, наибольшую важность приобретают методики раннего диагностического скрининга подобных заболеваний. Особую актуальность при этом имеет выбор подходов как к профилактике, так и непосредственно к патогенетическому лечению рассматриваемых нозологий.

Не ставится под сомнение, что наркомания является мультифакториальным заболеванием [164, 214, 413]. С современной точки зрения, наркомания формируется за счет взаимодействия трех основных групп факторов: личностных (темперамент, характер), биологических

(генетических) и социальных (особенности социального взаимодействия индивида). Несмотря на большое количество публикаций о доминирующей позиции социальных причин в риске формировании наркомании, нет убедительных данных, подтверждающих или же, наоборот, опровергающих данное мнение. Напротив, черты характера зависимого индивида, такие, например, как импульсивность, поисковое поведение и прочее, которые исследователи связывают с повышенным риском наркотизации, очень подробно изучены [103,107, 468]. Однако при анализе публикаций возникает вопрос, являются ли эти личностные черты преддиспозиционной причиной или же следствием сформированной зависимости от наркотиков [230]. Но даже если принять во внимание, что участие личности, доминирующее в риске развития наркомании, несомненно и то, что индивидуальный психический статус (черты личности и характера) каждой отдельной личности в основной массе генетически опосредованы. В тоже время многочисленные исследования показывают, что социальное функционирование индивида, индивидуальных особенностей реакций на стресс, особенности агрессии, несомненно, имеют определенную генетическую обусловленность [227]. А проведенные исследования в области генетики доказывают, что особенности функционирования нейромедиаторной системы индивида лежат в основе формирования зависимости от наркотических средств. Специфика изучения генетических наследований зависимости от наркотических средств имеет свои тонкости, в отличие, например, от соматических, так как она затрагивает психическую сферу. Она представляет собой крайне многогранный феномен, описание которого примитивными, простыми количественными и качественными критериями крайне затруднено. Полигенность наследования и клиническая гетерогенность психического фактора значительно затрудняют любое исследование.

В расширенном изучении роли генетических факторов развития психических заболеваний указан их суммарный средний вклад: шизофрении – от 60–70% маниакально-депрессивного синдрома - 84%; психогенной

анорексии – 63%; алкогольной зависимости – 56%; зависимости от снотворных средств – 49–53%, - каннабомиметиков – 49%, - психодислептиков (LSD) – 67%, - амфетаминов – 53%, - героина (опия) – 67%, - кокаина – 78%; болезни Альцгеймера – 75%; генерализованных тревожных расстройств – 43%; панические атаки – 48% [126, 267, 557].

Исследования особенностей наследования наркологических заболеваний считаются крайне актуальными. Доказано доминирующее участие «системы подкрепления» мозга, основную роль в которой играют дофаминэргическая и, реже, серотонинэргическая системы. Классическое описание вовлеченности этих систем в формирование психической и физической зависимости описывают И.П. Анохина (2002), J.W. Dalley (2007), Э.К. Хуснутдинова (2012), А.О. Кибитов (2013), С.Л. Botanas (2017). Разовое употребление ПАВ приводит к усиленному высвобождению биогенных аминов и замедлению обратного захвата, активации рецепторов, контролирующих концентрацию биогенных аминов, которое, в свою очередь, приводит к изменению концентрации опиоидов в «системе подкрепления». Массированное выделение опиоидов обуславливает положительно окрашенную эмоциональную реакцию (эйфорию), что, приводит к положительному психическому подкреплению приема подобных веществ [193, 259, 379]. Примерная схема действия наркотического средства на «систему подкрепления», описанная Chavarria-Siles I. et al. (2017), показана на рисунке 2.

Систематическое потребление наркотических средств в течение длительного времени сопровождается высвобождением биогенных аминов, что в итоге приводит к истощению запасов нейромедиаторов и компенсируется повторным приемом исходного наркотического средства. Таким образом, формируется порочный круг потребления наркотических средств, который является основой формирования психической зависимости [51].

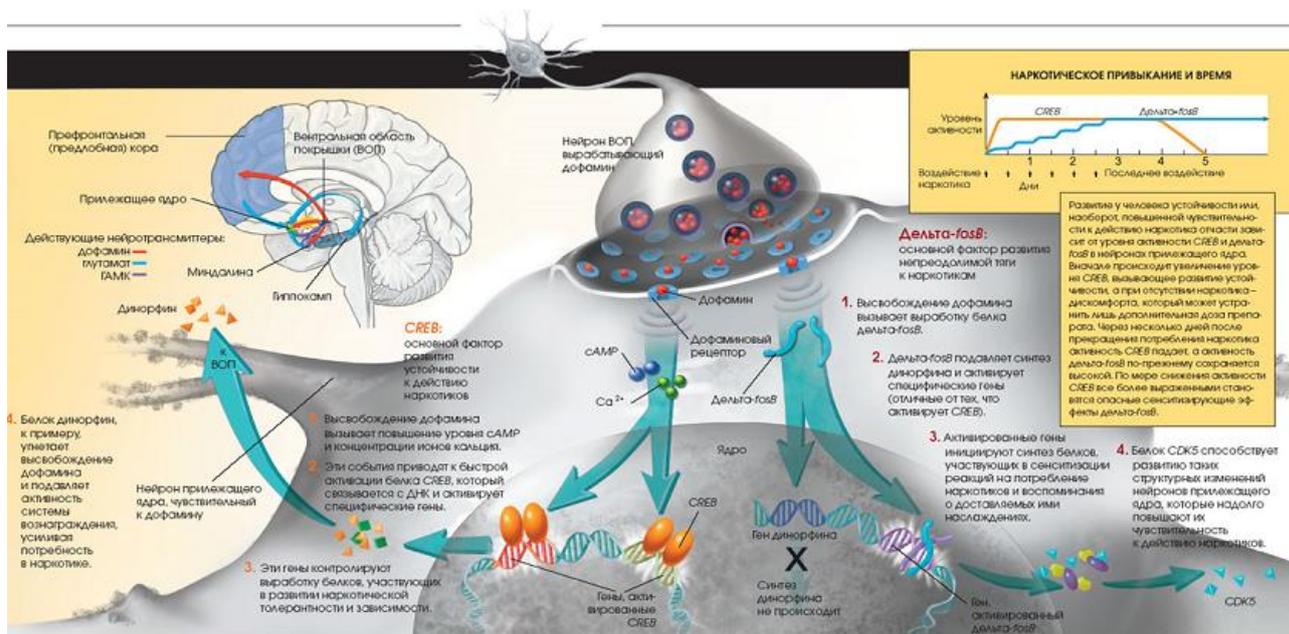


Рисунок 2. Ключевые звенья и механизмы мозговой системы вознаграждения Chavarria-Siles et al., 2017 [193]

Представление о доминирующем влиянии наследственности на риск формирования зависимости от наркотических средств персистирует в публикациях уже более века. В одном из трудов Carlisle A. (1818) более 200 лет назад описано возможное пьянство детей (и последующее сокращение их жизни), родители которых значительно злоупотребляли алкоголем. Век спустя Jones R. (1906) обнаруживает повышенную частоту встречаемости злокачественного приема алкоголя среди близнецов, если один из родителей является хроническим пьяницей. С середины прошлого века доказана основополагающая роль наследственности в развитии алкоголизма. С тех пор заложены три основные модели выявления роли наследственных факторов в патогенезе заболеваний [4]: генеалогический (семейный), близнецовый и метод исследования приемных детей, с сопоставлением признаков биологических родителей и приемных. Одна из вариаций этого метода – метод полусибсов.

В исследованиях близнецов и приемных детей Plomin et al. (1990), Saudino et al. (1997), Vernon et al. (1997), Thomis et al. (2000), Bouchard (2001), Caruson (2015) доказывают существенное влияние биологического фактора,

наряду с факторами среды. Agrawal A. (2008) близнецовым методом изучил влияние генетических факторов на раннее формирование аддиктивного процесса. Он показал, что роль генетических факторов, в зависимости от вида исследованного ПАВ, находится в пределах 30–70 %. Им была подчеркнута также важность ген-средовых взаимоотношений на формирование зависимости от различных видов ПАВ.

Ystrom et al. (2014) показали, что ранний возраст начала употребления алкоголя связан с злокачественным употреблением алкоголя в зрелом возрасте у родителей. Данное семейное исследование проведено в Норвегии, и в нем участвовали 1336 семей.

В исследованиях Fritz (2016) изучалась связь между девиантным поведением, употреблением марихуаны в подростковом возрасте и развитием депрессии в начале взрослой жизни. Было проведено близнецовое исследование: 1 – ассоциации наследственных факторов с употреблением марихуаны и депрессией; 2 – ассоциации средовых факторов с употреблением марихуаны и депрессией. Им была выявлена положительная, статистически значимая корреляция между употреблением марихуаны подростками и ранним развитием депрессии. При этом показано, что начало употребления, или «опыт первой пробы», в основном объясняется доминирующим влиянием окружающей среды. Не было обнаружено достоверных доказательств того, что употребление марихуаны имеет причинно-следственное влияние на депрессию.

Обнаружена более высокая частота вероятности заболевания алкоголизмом при повышении степени кровного родства с больным алкоголизмом родственником. Так, например, Chartier K. G. et al. (2017) показал, что риск заболевания алкоголизмом у монозиготного близнеца в 9–11 раз выше, чем в общей популяции, а у дизиготных близнецов – в 2,8–4,2. Показано, что симптомы алкогольной зависимости были обнаружены и в более поздних поколениях, но интенсивность их снижалась в геометрической прогрессии. В то же время, это исследование выявило повышенный риск

формирования алкоголизма у более молодых, до 35 лет индивидов, нежели у пожилых. Было высказано предположение, что на наследуемость алкоголизма влияют не только факторы наследственной отягощенности, но и факторы окружающей среды, которые, вероятно, проявляются в расслаблении социальных ограничений на питье.

Одно из наиболее ярких, но и этически сложных исследований – это экспериментальная схема исследования приемных детей, которая дает возможность разграничить влияние средовых и генетических факторов. Данный метод представляется как теоретически самый достоверный способ оценки и изучения наследственности, особенно в сфере психогенетики. Он основан на включении в сравнительный анализ детей, усыновленных, желательно, в максимально ранний период, проживающих с чужими семьями-усыновителями, их биологическими родителями. При этом предполагается, что от биологических родителей эти дети получают не менее 50% наследственной информации, но абсолютно не имеют общей среды и ее влияния на развитие искомого признака. С приемными же родителями сформирована диаметрально противоположная картина, обитание в общей среде, но отсутствие общих генов. Соответственно, метод дает возможность оценить удельный вес на исследуемый признак как генетических детерминант, так и факторов внешней среды.

Показано, что в подобных семьях дети, биологические родители которых страдали алкоголизмом, имели риск развития его в 3,8–6,7 раза выше, чем в среднем по популяции. При этом учитывалось, что средовые факторы семьи не прогнозировали риск развития алкоголизма. И наоборот, приемные дети в семьях алкозависимых показывали снижением заболеванием алкоголизмом ниже, чем их родные дети, в 2,7–3,1 раза, но при этом были выше, чем в общей популяции, в 0,97–1,38 раза [192].

Несомненно, изучение алкоголизма – наиболее изученная часть генетики аддиктивных заболеваний. Вторая по частоте исследуемых тем – это оценка риска развития каннабиноидной наркомании. В наблюдательном

исследовании 24–36-летних близнецов обоего пола (N=6,257, 286 и 229 пар), проживающих в Австралии, был использован метод широкомасштабного близнецового анализа. Проанализированы неблагоприятные предрасполагающие факторы раннего употребления каннабиса, проведена оценка роли генетических и средовых факторов, также оценен риск раннего употребления конопли на степень тяжести никотиновой зависимости. В исследовании Agrawal A, Lynskey M.T. (2008) показано, что потребители конопли имеют повышенный риск развития никотиновой зависимости, но этот риск в значительной степени объясняется общей генетической уязвимостью. Но в то же время не было обнаружено никаких доказательств наличия причинно-следственной связи между употреблением каннабиса и никотиновой зависимостью. Исследование Agrawal A., Lynskey M.T. (2008) подтвердило утверждение, что риск зависимости от каннабиноидов был результатом воздействия преимущественно генетических факторов, при этом коэффициент наследования составлял 72 ( $\pm 3,8$ )%, но в то же время фактором первичного потребления («пробы») каннабиноидов были скорее средовые факторы. Однако многочисленные исследования Verweij K.J.H. et al. (2010) и Heath A.C. (2016) показали отсутствие генетической детерминации факта первой пробы ПАВ [138, 303]. Так, например, Verweij K.J.H. et al. (2010) исследовали общедоступные литературные англоязычные источники с 2000 по 2009 годы, проведя мета-анализ 28 исследований близнецов, анализируя первую пробу каннабиноидов и 24 исследования лиц, зависимых от каннабиноидов. Было обнаружено, что доля общей дисперсии генетических особенностей у мужчин составила 48%, у женщин – 40%; общего влияния средовых факторов – 25% и 39% соответственно. В частности, было установлено, что для эпизодических потребителей каннабиса (в том числе и разовых) риск развития депрессии по сравнению с контрольной группой (не употребляющих каннабис) был в 1,17 раза выше. Для зависимых от каннабиноидов риск развития депрессии увеличивался в 1,62 раза по сравнению с контрольной группой. Мета-анализ не выявил значимого влияния

в исследуемых группах факторов влияния среды на риск формирования наркозависимости, но показал, что факт любого употребления каннабиса, связан с повышенным риском развития депрессивных расстройств и детерминирован генетически. Было показано, что для группы эпизодических зависимых от каннабиса (в том числе и разовых) доминирующим фактором является среда.

Анализ этих и многих других исследований позволил нам предположить, что для формирования болезней зависимости от наркотических средств и алкоголя, доминирующую роль играют генетические факторы. В то же время, несомненно, влияние фактора среды индивида для риска первой «пилотной» пробы наркотического средства и алкоголя является наиболее значимым.

В последнее время в генетических исследованиях большое внимание уделяется генотипированию групп риска или употребляющих наркотические средства индивидов с учетом их этнической принадлежности с целью поиска ассоциаций между ними. Так, например, отмечены диаметрально противоположенные действия наркотиков на различные этнические группы. Отмечены толерантность или малый возбуждающий эффект опийных алколоидов у коренного населения Китая [259], в то же время они вызывают седацию у коренных жителей Европы [393] и выраженное возбуждение у представителей негроидной расы [211]. Соответственно, в каждом проводимом исследовании принципиальным является не только определение расы, но и, желательно, национальности, особенно в мультинациональном государстве [20, 98]. Другой важный аспект – это наличие межпопуляционного различия в полиморфизме локусов, кодирующих дофаминэргическую и серотонинэргическую системы [58].

Подробно исследованы гендерные различия предрасположенности к употреблению наркотических средств. Показана более высокая уязвимость женщин по отношению к нарушениям, вызванным ПАВ, чем мужчин. В то же время, нейробиологические основы половых различий практически не

известны, так как большинство исследований о потреблении ПАВ и его последствиях проведены только у мужских особей. Интересен эксперимент Priddy B. M. et al. (2017) по исследованию гендерного пристрастия к алкоголю и влиянию эстрального цикла на употребление алкоголя у крыс двух различных линий – Long Evans и Wistar. Результаты показали, что женские особи употребляли больше алкоголя, чем мужские в условиях свободного выбора «вода – алкоголь». В то же время не было выявлено достоверных гендерных различий и влияние эстрального цикла на формирование алкогольной зависимости.

Подтверждение значительного вклада генетической предрасположенности к заболеваниям зависимости показывают и экспериментальные данные. Целый ряд исследований показал, что экспериментальные животные в условиях свободного доступа к ПАВ подразделяются на три основные группы: с высоким, нормальным и низким (или полным отказом) уровнем потребления ПАВ [522]. Исследования Nesil T. et al. (2015) выявили генетическую детерминированность потребления никотина. Эти выводы сделаны на основе изучения девяти поколений беспородных крыс, отличающихся типом добровольного потребления никотина (высокого и низкого) в условиях свободного выбора (контроль – вода). Было выявлено, что среди крыс первой исследуемой группы частота наследуемости добровольного потребления никотина составляет 0,26, против близких к нулю показателей для второй исследуемой группы. При этом авторы не обнаружили каких-либо различий между двумя линиями животных по такому контрольному фактору, как потребление сахара, растворенного в воде.

Одним из перспективных методов изучения генетики зависимости является использование инбредных линий животных с искомыми характеристиками. Основным из преимуществ подобного типа исследований является интактность инбредных животных к искомому ПАВ, что позволяет обнаружить непосредственно базовые (наследственные) реакции крыс на ПАВ. Исследования Edenberg H. J. et al. (2005) были посвящены проверке

гипотезы о существовании врожденных различий в экспрессии генов в гиппокампе инбредных крыс, «предпочитающих» и «не предпочитающих / отвергающих» алкоголь. Ими было обнаружено 129 генов, отличающихся по уровню экспрессии у этих групп животных ( $p \leq 0,01$ ).

Мета-анализ многочисленных нейрохимических исследований с 2000 года показал, что существует единство фундаментальных механизмов формирования зависимости от ПАВ. Результаты мета-анализа 97 исследований, проведенных Smith J. L. et al. (2014), показывают, что расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ, наркомания и нехимические зависимости связаны с нарушениями тормозящего контроля, который, в свою очередь, реализуется через нейромедиаторную систему.

Ersche et al. (2013) показали, что особенности функционирования ДА нейромедиаторной системы лежат в основе формирования зависимости от ПАВ. Исследование влияния наследственной предрасположенности к болезням зависимости может обеспечить понимание патогенетических механизмов формирования зависимости от того или иного психоактивного вещества и может явиться основой для разработки эффективных методов ДНК-диагностики и соответствующей профилактики возможного развития зависимости при помощи коррекции средового фактора. Различия в структуре генов кандидатов могут подразумевать наличие существенных отличий в выборе стратегии терапии заболеваний [128, 238, 282]. Индивидуальные особенности метаболизма фармакологических препаратов, такие как различный градиент эффективности препарата, особенности побочного действия и глубины основного эффекта также зависят от молекулярно-генетических особенностей индивида [111, 371, 557]. Большой интерес для современных исследований представляет изучение полиморфных вариантов генов, которые определяют чувствительность к фармацевтическим препаратам для достижения большего успеха в лечении [138, 159]. Таким образом, можно отметить большой интерес в изучении молекулярно-

генетических основ предрасположенности к зависимости от ПАВ и, в особенности, от наркотических средств.

Внимание исследователей сконцентрировано на анализе полиморфизмов генов, которые могут обуславливать особенности реакции организма на ПАВ и наркотики, в частности. Подобного рода исследования, направленные на анализ генетического полиморфизма с риском развития зависимости от «дизайнерских» синтетических наркотических средств и катинонов в частности в настоящее время единичны и практически не описаны.

### **3.6. Нейробиологические основы формирования зависимости от синтетических катинонов. Дофаминовая и серотониновая теории**

Как отмечает проф. Е.А. Брюн (2015), антисоциальное поведение, к которому можно отнести наркоманию, является следствием различных нейropsychологических нарушений, возникновению которых могут способствовать различные социальные и нейробиологические факторы. Доказана достоверная связь между аутоагрессивным поведением и состоянием серотонинэргической иннервации [176, 212]. Многочисленные исследования свидетельствуют о наследуемости девиантного [212] и, в частности, зависимого [515] поведения, которые в значительной степени реализуются генетическими механизмами, ответственными за состояние дофаминовой и серотониновой иннервации [414, 559]. Существует много способов, посредством которых наркотики могут влиять на процесс нервно-мышечной передачи. Не лишним будет отметить, что, помимо непосредственной регуляции поведения, серотонин и дофамин оказывают важнейшее нейротрофическое влияние на развитие мозга [70, 139, 151, 345]. Например, было доказано, что дофамин является облигатным индуктором формирования нейропластических связей в подкорковых структурах [69]. Норадреналин, согласно нейробиологической теории, формирует и

активирует нейрогенез и нейропластические изменения в формате установления новых рефлекторных связей в амнестических функциях [556].

Во многих исследованиях показано, что СК имеют более высокую аффинность к рецепторам дофамина DA и 5-НТ, чем растительный катинон, и высказано предположение о том, что если судить только по этому показателю, то агенты СК могут быть потенциально более опасными [190]. Allain F. et al. (2015) исследовал особенности психоактивного действия синтетического и растительного кокаина и показал, что привыкание к дизайн-кокаинам потенциально усиливается за счет скорости достижения активной концентрации (более быстрое прохождение через ГЭБ из-за повышенной липофильности) в головном мозге [116].

Переход от детства к взрослой жизни, уже давно связывается исследователями со склонностью к рискованному поведению, включая опасное вождение, небезопасный секс, алкоголь и, как самое грубое проявление, злоупотребление наркотиками. Понимание этого факта позволяет объяснить высокую распространенность потребления ПАВ именно в раннем возрасте [360]. Ряд исследований показывает, что в этот переходный период у определенной категории подростков происходит раннее созревание систем, которые обостряют поиск необычных ощущений, а когнитивные системы управления, которые могут упорядочить и ограничить аддиктивное поведение, формируются чуть позже [188]. Также показано, что необходимо исследовать, как другие факторы могут взаимодействовать с любым потенциальным изменением склонности к риску. Как было показано ранее, моноамины схожи по химическому строению с тем или иным наркотиком. При общей схожести наркотика и медиатора наркотик может имитировать действие настоящего медиатора. Так, например, наркогенный потенциал опия и героина реализуется благодаря структурному сродству с эндорфином [260, 363]. Принцип действия амфетаминов – это стимуляция поступления медиатора в синапс [178, 444, 491]. Наркотическое средство зачастую вмешивается в процесс формирования и реализации импульсов, влияя на процесс

расщепления нейромедиаторов [558]. Формирующийся при длительном употреблении наркотических средств дефицит нейромедиаторов, рассматривается как соответствующий нормальному функционированию организма. Защитным компенсаторным механизмом этого явления выступает усиленный синтез нейромедиаторов и, соответственно, подавление активности ферментов их метаболизма, в первую очередь, моноаминоксидазы и дофамин- $\beta$ -гидроксилазы, контролирующей превращение дофамина в норадреналин. Выброс катехоламинов, вследствие очередного поступления наркотика в организм, и последующее их ускоренное избыточное разрушение в абстинентный период сочетаются с повышенным синтезом этих нейромедиаторов, в результате чего формируется так называемый порочный круг – ускоренный кругооборот катехоламинов. Согласно исследованиям А.О. Кибитова (2014), наркотические средства прямо или косвенно возбуждают мезолимбические структуры мозга, отвечающие за положительное подкрепление. Анатомически они представлены в лобных долях коры, латеральном гипоталамусе, пути от среднего мозга, моста и верхних отделов продолговатого мозга, где проходят аксоны катехоламинергических нейронов. Главным этиологическим звеном механизма положительного подкрепления [259] является избирательное возбуждение сигма-опиоидных рецепторов в вентральной покрышке среднего мозга (анатомическая локализация тел дофаминовых нейронов) и, непосредственно, дофаминовых рецепторов в прилежащем ядре [177, 285].

При более тонком рассмотрении синдрома зависимости на молекулярно-клеточном уровне можно отметить, что, вследствие постоянно повторяющихся поступлений ПАВ в организм и воздействия на определенные нейрорецепторы головного мозга, происходит функциональная трансформация активности нейрональных структур [285].

Норадренергическая и дофаминергическая системы через соответствующие рецепторы влияют на активность фермента аденилатциклазы, стимулирующей образование циклической аденозин-3,5-

монофосфатазы (цАМФ) [28]. ЦАМФ регулирует внутриклеточную адаптацию к наркотическим средствам: разовое воздействие наркотических веществ тормозит аденилатциклазную активность, снижая тем самым концентрацию цАМФ. В то же время, по «закону обратной связи», клетки компенсируют ингибированный фермент синтезом его дополнительной порции. Соответственно, компенсаторно обусловленное повышение концентрации фермента требует и более высокой концентрации наркотика, для достижения такого же ингибиторного действия, что соответствует состоянию привыкания к наркотику [535]. При систематическом воздействии наркотических средств аденилатциклазная система активируется и повышает уровень цАМФ. Соответственно, его повышение ведет к нарушению деятельности нейронов, и для нормального функционирования клеткам требуются новые порции веществ, обладающих наркотической активностью. Таким образом, можно объяснить формирование «феномена зависимости» и клинического элемента синдрома изменённой реактивности – роста толерантности к наркотическим средствам.

При воздействии СК (МДМА) на организм приматов было отмечено массивное высвобождение серотонина (5-НТ) с последующим периодом истощения и нормализации его концентрации [456]. При длительном введении наркотика отмечались стойкие токсические изменения нервной системы с формированием угнетения функции серотонинергической системы [219]. Следует отметить, что серотонин участвует в процессах памяти, а выраженное токсическое действие СК (MDMA) в вышеуказанном исследовании отмечалось в гиппокампе и лобной коре – структурах головного мозга, участвующих в процессах формирования памяти и других когнитивных процессов [290]. Это наводит на гипотезу, что СК (MDMA) вызывает стойкие изменения когнитивного функционирования, которая подтверждается исследованиями Parrott G.A. (1998). В своих изысканиях Parrott G.A. и коллеги обнаружили дефицит функций памяти и способности к обучению у наркозависимых, по сравнению с контрольной группой лиц, не

употребляющих MDMA, по результатам как вербальных (немедленное воспроизведение слов из списка, счет по Креппелину), так и невербальных тестов (узнавание лиц и ассоциативное образное восприятие). При этом, было отмечено, что характер изменений исключал возможность объяснения их неспецифическими факторами, например, мотивацией испытуемого. Croft et al. (2001) отметили угнетение функций системы 5-НТ у зависимых от СК. Boyer E. W. et al. (2016) обнаружили, что у лиц, длительное время употребляющих преимущественно СК (MDMA), отмечалась дисфункция системы 5-НТ (при сравнении с группой не употреблявших MDMA). Croft et al. (2012) отметили, что нарушение обмена серотонина коррелировало с общим количеством потребленного MDMA, но не зависело от частоты приема MDMA, что позволило сделать вывод о прямом нарушении обмена серотонина при употреблении MDMA. Это подтверждается в исследованиях Reneman (2011), где при помощи однофотонно-эмиссионной компьютерной томографии (SPECT) выявили положительную корреляцию между связыванием постсинаптических 5-НТ<sub>2A</sub>-рецепторов коры головного мозга и нарушением памяти в группе испытуемых, активно потреблявших MDMA. Снижение содержания 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-НІАА – метаболита 5-НТ) в спинномозговой жидкости положительно коррелировало со снижением функций памяти у зависимых от СК [190]. В последнее время получил большое распространение в США, Европе и Азии новый класс агонистов серотонина "2С" 5-НТ<sub>2A</sub>, относящийся к СК - диметоксифенил-N - [(2-метоксифенил) метил]этанамин (NBOMe). Вызывая стимуляцию 5-НТ<sub>2A</sub>-рецепторов, он приводит к галлюцинаторным переживаниям подобно диэтиламиду лизергиновой кислоты (LSD) [435]. Таким образом, следует полагать, что основополагающими первопричинами формирования любой зависимости, от НСН в том числе, являются как личностные особенности, так и определённая индивидуальная реакция нейротрансммиттеров, возникающие в ответ на введение ПАВ.

Принято считать, что основным анатомическим субстратом эмоций и их расстройств являются структуры мозга, входящие в состав лимбической системы (рис. 3) [38]:

- Гиппокамп с проводящими путями.
- Прозрачная перегородка (septum pellucidum).
- Ядра миндалевидного комплекса (amigdala).
- Поясная извилина (girus cinguli).

Современные методы исследования (компьютерная томография, магнитно-резонансная терапия, позитронно-эмиссионная томография) подтверждают данное предположение. При проведении магнитно-резонансной томографии – Stoll A. et al. (2000) – и позитронно-эмиссионной томографии – Voileau I. et al. (2014) – зависимых от наркотиков было выявлено уменьшение объема гиппокампа и, в большей степени, его белого вещества, а также снижение плотности и глубины префронтальной коры.

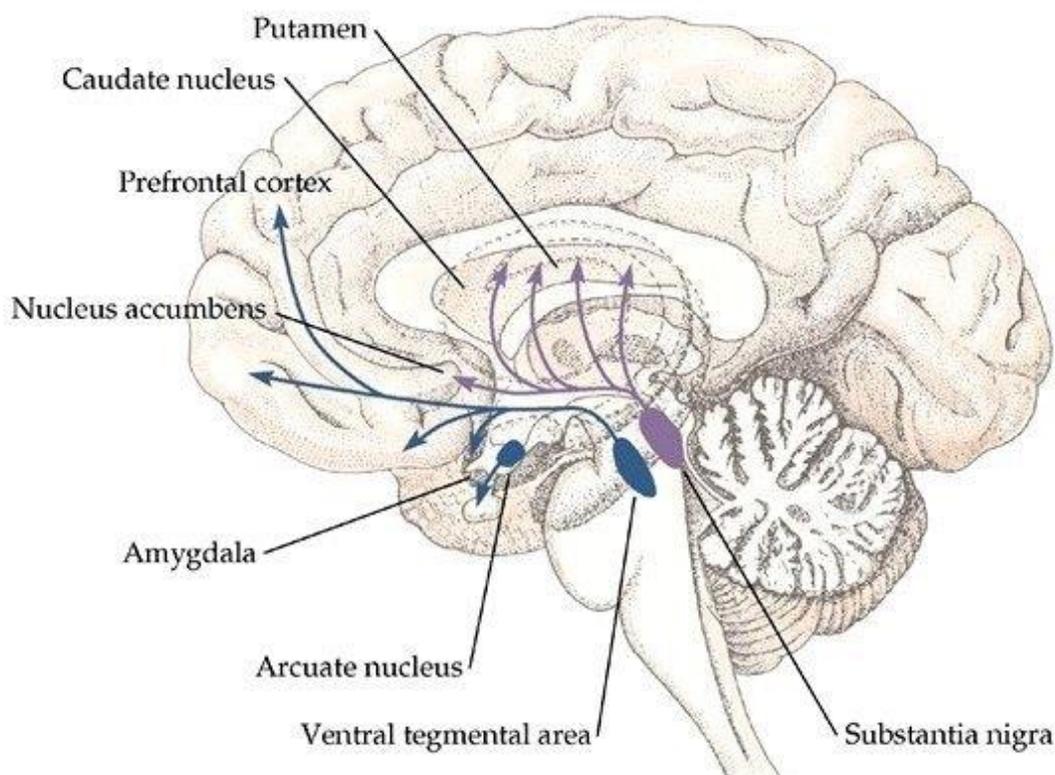


Рисунок 3. Проекция зон головного мозга, ответственных за эмоциональные реагирования [38]

Моноаминергическую систему в последние годы относят к центрам, осуществляющим регуляцию вегетативных функций. Эта система объединяет в себе скопление нейронов ствола мозга, аксоны которых идут в составе медиального пучка переднего мозга и достигают практически всех структур мозга – в том числе гипоталамуса, таламуса, базальных ганглиев, коры (лимбической коры и новой коры); в систему входят три типа нейронов – норадренергические, дофаминергические и серотонинергические [282, 508].

**Дофамин** является биосинтетическим предшественником норадреналина и адреналина, представляет собой один из основных нейромедиаторов центральной нервной системы [139, 156, 164]. Дофамин в ряде случаев играет роль гормона – он продуцируется (как адреналин и норадреналин) хромоаффинными клетками мозгового вещества надпочечников [216, 239, 338]. Часть дофамина синтезируется поджелудочной железой, дофаминпродуцирующими клетками, предположительно, с целью протекции пищеварительной системы от повреждения пищеварительными ферментами [449]. Небольшая часть дофамина также вырабатывается интрамуральными нейронами сердца, эпителиальными клетками амниона [480]. Основным субстратом для синтеза дофамина служит незаменимая аминокислота тирозин [520]. Тирозин поступает в организм с пищей, но может и образовываться из фенилаланина в печени под действием фенилаланингидроксилазы (рис. 4).

Дофамин (DA) является основным катехоламиновым нейромедиатором головного мозга млекопитающих, где он контролирует различные функции, включая двигательную активность, познавательную способность, эмоции, положительное подкрепление, потребление пищи и эндокринной регуляции. Дофамин также активен как периферический модулятор функции сердечно-сосудистой системы, высвобождения катехоламинов, секреции гормонов, сосудистого тонуса, функции почек и желудочно-кишечной системы.

Первые доказательства существования рецепторов дофамина в ЦНС были предложены широкой публике в 1972 году из биохимических исследований, показывавших, что DA способен стимулировать аденилатциклазу (AC) [335]. В 1978 году DA-рецепторы были впервые представлены, классифицированы на основе биохимических доказательств. Один рецептор, предположительно, стимулирует выделение аденилатциклазы, другой – ингибирует аденилатциклазу. В 1979 году Keabian и Calne (1979) предложили назвать первый – D1-рецептором, а второй, соответственно, – D2-рецептором. Последующие исследования подтвердили эту схему классификации, и D1- и D2-рецепторы были четко дифференцированы фармакологически, биохимически, физиологически и с учетом их анатомического проецирования. Одновременно с этим в конце 1970-х годов с помощью функциональных тестов, таких как исследование почечного кровотока и измерения ритма сердечных сокращений у собак и приматов, было продемонстрировано наличие специфических периферических рецепторов для DA. Эти рецепторы, по аналогии, были названы DA1 и DA2 на основе некоторых фармакологических свойств, отличающих их от центральных контрагентов D1 и D2 [216]. В течение последующих десяти лет не прекращались споры вокруг концепции парных рецепторов и продолжались изучение и классификация рецепторов дофамина. Тем не менее, после развития технологии клонирования генов были охарактеризованы три новых подтипа рецепторов дофамина. Они названы D3, D4 и D5. Детальные структурные, фармакологические и биохимические исследования показали, что все подтипы рецепторов DA попадают в одну из двух категорий первоначально признанных рецепторов.

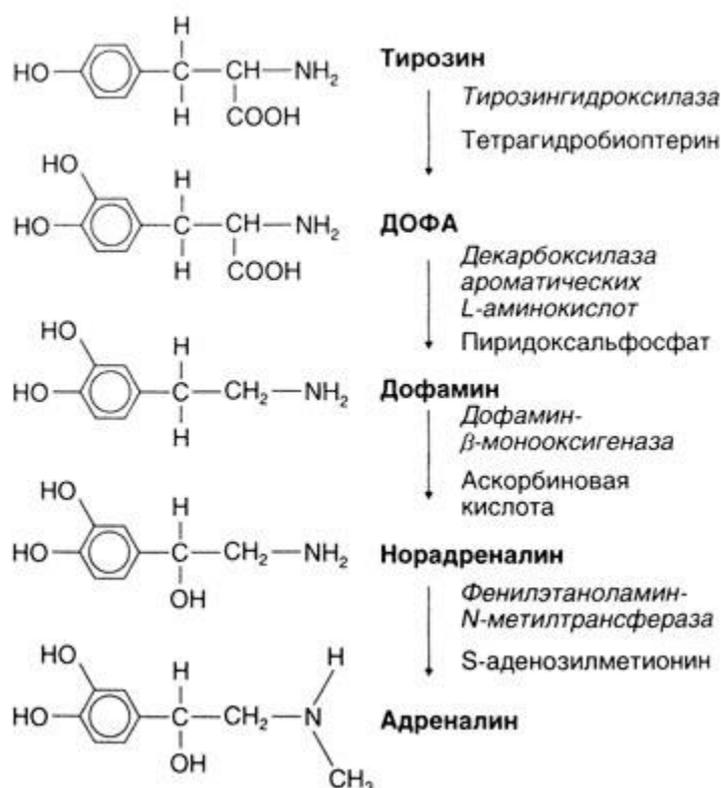
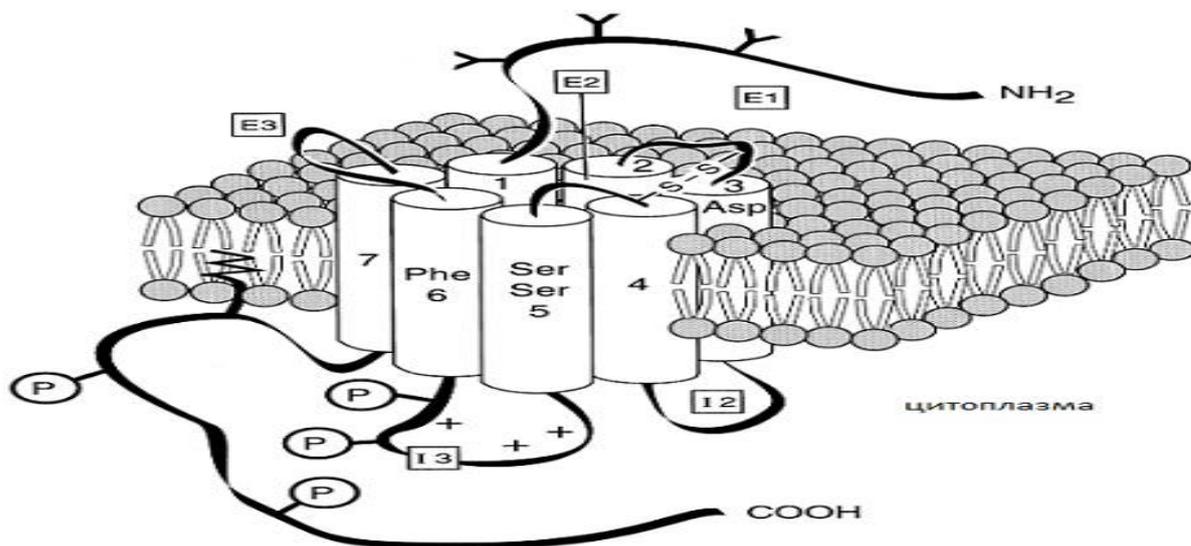


Рисунок 4. Схема синтеза дофамина и последующей трансформации [520]

Таким образом, концепция классификации D1 / D2, разработанная в конце 1970-х годов, осталась в силе, и D1- и D5-рецепторы классифицируются как дофаминовые рецепторы первого типа, а подтипы рецепторов D2, D3 и D4, классифицированы как D2. Анализ первичной структуры клонированных генов рецепторов DA показал, что они являются представителями семи трансмембранных (ТМ) G-белков, взаимно связанных семи различных доменов, имеющих общность структурных характеристик. Аминокислотная последовательность доменов при этом относительно консервативна. Функционал D2 (D1, D2, D3) рецепторов (рис.5) заключается, прежде всего, во влиянии на двигательную активность, которая контролируется вентральной областью полосатого тела. При этом, активация рецепторов D1 и D2 опосредует повышение двигательной активности, тогда как рецепторы D3, расположенные постсинаптически в структурах прилежащего ядра, тормозят двигательную активность.

Показано участие D1- и D2-рецепторов в системе подкрепления и формировании зависимости от ПАВ. Функциональная роль рецепторов D4 и D5, расположенных преимущественно в лимбических и корковых участках ГМ, изучена менее подробно.



Представлены структурные особенности D1-подобных рецепторов. D2-подобные рецепторы характеризуются более короткой COOH-концевой терминалью и более длинной третьей внутриклеточной петлей. Некоторые аминокислотные остатки показаны на трансмембранных доменах. Потенциальные участки фосфорилирования представлены на 3-й внутриклеточной петле (I3) и на COOH-терминали. Потенциальные участки гликозилирования представлены на NH2 терминал. E1–E3 – внеклеточные петли; 1–7 – трансмембранные домены; I2–I3 – внутриклеточные петли

Рисунок 5. Структура дофаминового рецептора [297]

Пресинаптическая мембрана аксонов дофаминергических нейронов имеет в своем составе транспортер дофамина DAT1 [101,111, 522, 560]. Считается, что мутации в гене, контролирующем синтез DAT1, приводят к формированию синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) [199], а у девушек и женщин – к патологии менструального цикла и к осложненному течению беременности и климактерического периода [565]. Мутации гена, контролирующего синтез DAT1, могут происходить и у плода, если на протяжении всей беременности мать не прекращала курить [363]. Активность DAT1 подавляют кокаин, амфетамин [274] и 17-бета-эстрадиол [264]. У дофамина существуют наркотические аналоги, например, амфетамин,

метамфетамин, меткатион, эфедрин, которые обладают агонистическим действием на дофаминовые рецепторы [297].

Дофаминергические системы находятся в центре внимания многих исследований в течение последних 30–50-ти лет, в основном из-за патологических состояний, таких как болезни зависимости, шизофрения, синдром Туретта. Фармакологическими компаниями были разработаны антагонисты рецептора дофамина с целью купирования галлюцинации и бреда, которые возникают у больных шизофренией. Следует отметить эффективность агонистов рецепторов DA в облегчении гипокинезии при болезни Паркинсона. Также показано, что блокада рецепторов DA может вызывать экстрапирамидные эффекты, аналогичные тем, что возникают в результате нарушения DA обмена, а высокие дозы агонистов DA могут индуцировать психозы.

Анатомически, дофаминергическая система мозга представляет собой скопление нейронов, локализованных преимущественно в области среднего и промежуточного мозга. Функциональное назначение дофаминовых нейронов промежуточного мозга заключается в иннервации гипофиза и ряда ядер гипоталамуса. На основе современных знаний нейроанатомии выделяют 4 подгруппы так называемых клеток A11–A14. Функционал дофаминергических нейронов среднего мозга заключается в формировании унилатеральных восходящих проекций. Согласно данным нейроанатомии, принято структурно выделять 4 основные дофаминергические системы мозга: нигростриатную, тубероинфундибулярную, мезолимбическую и мезокортикальную [285].

Зачастую мезолимбическую и мезокортикальную системы объединяют в единую мезокортиколимбическую систему, исходя из их общего функционала, – контролирующее участие в «системе подкрепления». Нигростриальная DA система функционально ответственна за двигательные реакции, в том числе и эмоционально обусловленные. Тубероинфундибулярная DA система (иннервация гипоталамо-гипофизарной

оси) наиболее тесно связана с нейроэндокринными проявлениями как эмоционального статуса, так и, вероятно, зависимости от ПАВ.

Клинические соматические эффекты дофамина представлены в основном как адренергические, при этом происходит повышение сопротивления периферических сосудов, со следовым повышением сопротивления кровотока и повышения систолического артериального давления, влияние на миокард проявляется в виде повышения силы и частоты его сокращения и повышения сердечного выброса [139, 411, 590]. Результат периферического действия дофамина выражается в торможении перистальтики органов, расслаблением нижнего пищеводного сфинктера, усилении желудочно-пищеводного и дуодено-желудочного рефлюкса, это действие дофамина используются при назначении препаратов дофамина в качестве противорвотных [412, 432].

Как уже было описано выше, продолжительное время функционал дофамина рассматривался только в роли субстрата для синтеза адреналина и норадреналина [278]. По мере совершенствования экспериментальных исследований, начиная с середины прошлого века, выявили его наличие в комплексе мозговых образований. При этом было отмечено, что уровень содержания дофамина варьировал от структуры к структуре в достаточно значительных диапазонах. В результате данных исследований была выдвинута гипотеза о существовании непосредственно самой дофаминэргической системы. Отмечено, что из всего множества нейронов, около десяти тысяч вырабатывают дофамин. Роль дофамина многогранна и уникальна, за счет ее развитых связей и воздействия на практически все витальные и психические аспекты организма.

В экстрапирамидной системе дофамин играет роль стимулирующего нейромедиатора, способствующего функциональной активности организма, обеспечивая контроль за двигательной активностью. В гипоталамо-гипофизарной системе DA играет роль тормозного нейромедиатора, подавляя секрецию гормонов, выступая как регулятор эндокринных функций.

Мезолимбический путь и участие дофамина принято соотносить с формированием эмоционального фона активной деятельности как нейромедиатора, влияющего на систему подкрепления мозга и принятие решений; формированием чувства удовольствия; также с этим уровнем связывают эмоции и мышление [229].

С точки зрения изучаемого вопроса дофамин наиболее интересен как нейромедиатор, ответственный за эмоциональный фон. Дофаминергическая система мозга играет заметную роль в генезе многих психических и двигательных расстройств, таких как болезнь Паркинсона, хорей Гентингтона, шизофрения, анорексический невроз, синдром дефицита внимания и гиперактивности у детей, формирование зависимости к алкоголю, кокаину, амфетаминам и иным ПАВ [162]. Процессы мозга, контролирующие эмоции, движение, способность испытывать боль или радость находятся под контролем дофамина [343]. Дофамин является метаболитическим предшественником норадреналина и адреналина, кроме того, имеется собственная дофаминовая нейротрансмиттерная функция, обуславливающая универсальные жизненно важные свойства дофамина. Повышение плазматического уровня дофамина происходит при шоке, травмах, ожогах, кровопотерях, при различных болевых синдромах, тревоге, страхе [335]. Дофамин, как представитель катехоламинов, участвует в базовых обменных процессах организма, формировании общего адаптационного синдрома и за счет активации системы «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» способствует метаболитическим и гемодинамическим адаптивным реакциям [323].

Нехватка дофамина в описанных выше участках мозга ведет к потере инициативы, более серьезный дефицит – к невозможности совершить активное действие; дальнейшее усугубление дефицита дофамина лежит в основе патогенеза болезни Паркинсона. Избыток же дофамина, способствует поведению, связанному с «поиском наслаждений» (гедонистическое поведение). Снижение уровня дофамина приводит к депрессии, когнитивным

нарушениям; повышение – вызывает бред и галлюцинации. Дофамин выделяется и во время акта агрессии. С нарушением баланса дофамина связывают также дискинезии, гиперкинезии, ангедонию, депрессию, деменцию, патологическую агрессивность, фиксацию патологических влечений [407]. Дофамин отвечает за «эффект награды», который зачастую позволяет принять решение, обдумывая то или иное действие ещё подсознательно. Уровень дофамина достигает максимума во время таких действий, как еда и секс; выработка дофамина начинается ещё в процессе ожидания удовольствия. Таким образом, дофамин подсказывает, «куда нужно двигаться и какие решения принимать, чтобы достичь удовольствия», определяет процесс принятия решений [229]. Дофамин отвечает за процессы памяти, избирательного внимания, контролирует способность к обучению, участвует в принятии решений, поддерживает стремление к новым свершениям, помогает достигнуть цели, придавая человеку уверенность за счет того, что этот медиатор присутствует в «центрах удовольствия» лимбической системы и некоторых ядрах ретикулярной формации [158, 177, 345, 533].

Начиная с 90-х годов прошлого века, исследователи изучали роль дофаминовых рецепторов в функционировании систем вознаграждения [547]. Центральная роль нейронной активности DA в процессах, связанных с вознаграждением, была установлена при помощи электрофизиологических исследований. Описание отдельных исследований приматов показало, что в участках мозга, проецируемых как нейроны DA, образуются электрические потенциалы действия при получении приматами неожиданных пищевых наград [492]. Было определено, что DA рецепторы задействованы в процессы ожидания и получения поощрения (рис. 6) у приматов, когда в ответ на правильно выполненное цикличное действие обезьяна получала реальное (банан) пищевое подкрепление, и второй вариант, когда обезьяна в ответ на правильно выполненное действие получала ложное пищевое вознаграждение (несъедобная вещь).



Рисунок 6. Картина электрического потенциала электродов, вживленных в мозг обезьяны в области проекции дофаминовых рецепторов, в ответ на истинное и ложное пищевое подкрепление (Smith D. A., Blough V. E., Banks M. L (2017))

Понятие «система удовольствия» («система вознаграждения») в мозге выдвинуто Дж. Олдсом в 1954 году [416], когда было открыто явление «самостимуляции» в эксперименте с вживлением электродов в мозг крысы. В экспериментах Олдса (1954) крысы приобретали свойства «счастливых». Но при этом, у них возникало превалирующее предпочтение раздражать электроды над употреблением наиболее предпочитаемого корма и сексуальных отношений с самыми привлекательными партнерами. Открытие возможности получения «максимально чистого удовольствия» привело к предложению гипотезы о доминирующей роли дофамина в получении и выборе удовольствия. Дж. Олдс (1955) показал, что животное при вживлении электродов в определенные структуры мозга получает возможность произвольно заниматься самостимуляцией и делает это до полного истощения и последующей гибели. Аналогично этому было предположено, что психоактивные вещества, воздействуя химическим путем на указанную систему подкрепления, активируя ее, влияют на метаболизм нейромедиаторов и провоцируют подобный ауторазрушающий эффект нефизиологической стимуляции [156, 503, 526]. Очередной прием психоактивного вещества приводит к выбросу катехоламинов, при этом формируется компенсаторно-ускоренное, избыточное разрушение и усиленный синтез нейромедиаторов или, наоборот, аномальное накопление и сверхдлительное или необратимое

связывание рецепторов, что в итоге приводит к формированию ускоренного патологического кругооборота катехоламинов. Соответственно, при прекращении приема психоактивного вещества (синдром отмены) избыток катехоламинов в межсинаптической щели снижается, но при этом сохраняется гиперреактивность рецепторного аппарата, что лежит в основе нарушений, связанных с абстиненцией, и формирования физической зависимости. При длительном употреблении психоактивных веществ может развиваться истощение выработки нейромедиаторов и их дефицит, что угрожает непосредственной жизнедеятельности всего организма [5, 416, 419]. Введение ПАВ приводит к резкому выбросу катехоламиновых нейромедиаторов из их депо и, как следствие, активации системы подкрепления, что сопровождается соответствующими, чаще всего субъективно комфортными психоэмоциональными переживаниями [418]. Выброс нейромедиаторов из депо приводит к выраженному возбуждению системы подкрепления, гораздо выше, чем в физиологических состояниях. Соответственно, повышенное содержание катехоламинов ускоренно разрушается. Если прием наркотических средств носит регулярный характер, то введение наркотиков приводит к истощению медиаторных запасов, и происходит компенсаторное усиление синтеза катехоламинов и подавление активности ферментов метаболизма (моноаминоксидаз, дофамин- $\beta$ -гидроксилазы). Данная гипотеза подтверждается исследованиями Comings D.E. и Gade R. (1997), в которых отражено, что уровень дофамина коррелирует с тяжестью абстинентного синдрома, и при пороговом его превышении может вызвать острое психотическое состояние. Введение наркотических средств, имеющих структурное сродство к дофамину, в инбредных линиях крыс подтвердило данное предположение [229, 286]. Di Chiara G. et al. (1985) показали, что ПАВ, воздействуя на рецепторный аппарат, приводят к нарушению физиологической стимуляции, происходит «перенасыщение» синапса дофамином, что и приводит к эйфории. Е.А. Брюн (2007) доказывает, что

синтетические наркотические средства, которые действуют на высвобождение катехоламинов, влияют на запуск системы вознаграждения.

Формирующийся в результате истощения медиаторных запасов необратимый дефицит дофамина, по мнению А. Bjorklund (2007), лежит в основе остающегося патологического влечения к наркотикам и определяет вероятность рецидивов.

Таким образом, постоянное нарушение (активация) деятельности, подкрепляющей системы мозга, под воздействием ПАВ можно представить, как этиопатогенетический процесс формирования зависимости от психоактивных веществ [6].

Из обзора современных исследований нейронных сетей мозга, лежащих в основе комплекса, проведенных с использованием инновационных технологий, таких как оптогенетика, ПЭТ, МРТ, стало ясно, что предыдущие представления о функциональной взаимосвязи отдельных типов клеток мозга человека могут и должны быть пересмотрены. Наиболее интересные исследования были проведены при изучении дофаминпродуцирующих клеток среднего мозга. Подобные исследования меняют взгляд на дофаминэргическую систему, с простой организации анатомически отдельных нейронов DA в черном веществе (substantia nigra – SN) и вентральной области покрышки (VTA) к более сложной системе стратификации подтипов DA нейронов с учетом их анатомических, молекулярных и электрофизиологических особенностей [244, 245], а также взаиморегулирования с дополнительными со-переносчиками, такими как ГАМК [565] и глутамат [324, 504]. После проведения современных МРТ исследований показана ассоциация DA нейронов среднего мозга с различными субпопуляциями ГАМК-ергических и глутаматергических нейронов [2012,376, 559].

Благодаря современным исследованиям, удалось подтвердить данные о том, что активация нейрональной активности дофаминовых рецепторов может ассоциироваться с различными функциями мозга, включая активацию

вознаграждения, протективные механизмы зависимости от ПАВ, участия в системе поискового поведения ПАВ, и обуславливать особенности клинического протекания зависимости [5, 542]. Были подтверждены классические знания о том, что DA нейроны среднего мозга определяют характерную реакцию организма в ответ на введение ПАВ. Нарушенная регуляция дофаминэргической системы способствует подавлению негативного восприятия наркотического средства [288]. Результирующей информацией было то, что доминирующий вклад в развитие наркомании формируют изменения в свойствах возбуждающих синапсов DA нейронов среднего мозга VTA [357]. Анатомически, DA нейроны среднего мозга, в основном, расположены в трех ядрах VTA (A10), в области перед красным ядром (retrosubthalamic field (RRF, A8) и компактной части черной субстанции (SNc, A9), а также редко расположены в черной субстанции (SNr). До недавнего времени считалось, что чёрная субстанция – это локализованная сплошная однотипная часть нервной системы (по срезам и микроскопии ГМ). Однако, современные оптигенетические исследования показали, что черная субстанция состоит из двух частей, имеющих различный функционал: parscompacta (PC) и parsreticulata (PR). Функционал PC выступает в качестве приёмника сигналов цепи базальных ганглиев, опосредуя передаче DA полосатому телу. Функционал же PR в основном заключается в роли транзиттера, передающего информацию прочим структурам головного мозга от базальных ганглиев. Два основных ядра вентральной области покрышки (VTA) – это парабрахияльные (PBP) и паранигральные ядра [Bota M., Nahn J.D.]. Парные отростки хвостатого ядра (caudallinearnucleus (CLi)) и скопление ядер шва (RLi) также могут прямо или опосредованно влиять на искомые нами феномены (рис. 7).

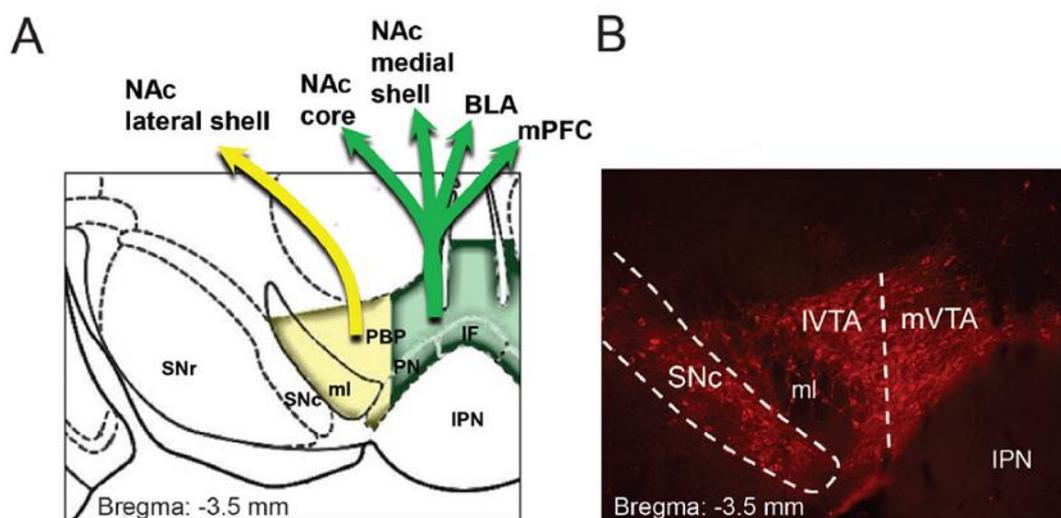


Рисунок 7. DA нейроны, расположенные в медиальной части хвоста VTA среднего мозга. А – Схематическое изображение, показывающее расположение дофаминергических (DA) нейронов. В – фотография, полученная при ПЭТ томографии данной области ГМ (Hahn J.D., 2015)

**Серотонин.** Серотонин (5-гидрокситриптамин), нейротрансмиттер определяет формирование и регуляцию психических и соматических параметров, а также выполняет функции тканевого гормона, участвуя в различных регуляциях физиологических соматических параметров (рис. 8), играя важную роль в поддержании гомеостаза [261, 530, 550]. Биологический спектр действия серотонина крайне широк: от модуляции процессов высшей нервной деятельности, влияния на сокращение гладкой мускулатуры бронхов, кишечника, сосудов до активирующего влияния на миокард и прочие органы и системы организма [22, 296, 507]. Интересно отметить тот факт, что серотонин инициирует первое сокращение сердца у эмбрионов [3]. С нарушением функции 5-НТ связывают многие психиатрические и поведенческие функции, в частности, тревоги и расстройства настроения [357, 466, 513]. Большое количество исследований показывают, что ключевые патогенетические механизмы формирования зависимости могут быть связаны с дисрегуляцией серотонинергической системы [214, 361].

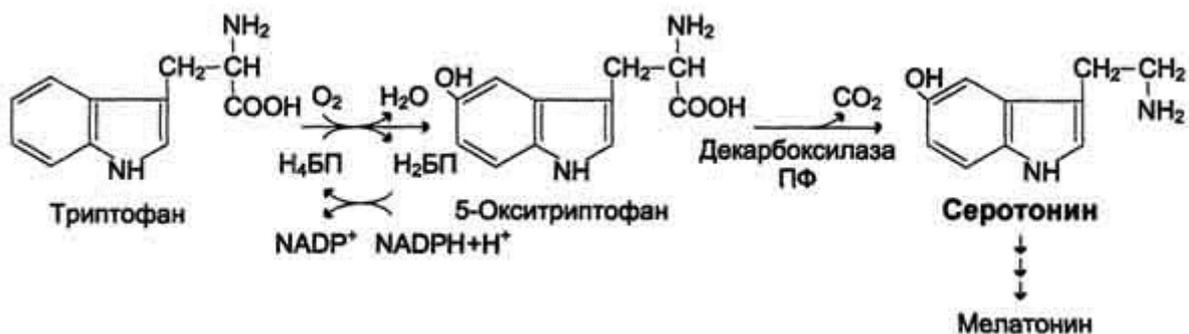


Рисунок 8. Основные пути биосинтеза и обменных превращений серотонина согласно Sanders-Bush E. (2012)

Серотонин образуется из незаменимой аминокислоты триптофана, превращающегося под влиянием триптофан-гидроксилазы в 5-окситриптофан, который, в свою очередь, путем декарбоксилирования образует серотонин [532]. Медиаторная функция серотонина осуществляется так же, как и норадреналина, а в инактивации серотонина в пресинаптическом окончании участвует MAO. В связи с тем, что гидроксирование триптофана является наиболее медленной реакцией в цикле образования серотонина, она определяет общую скорость биосинтеза серотонина [530].

Серотонинергическая система мозга представлена многочисленными нейронами ядер центрального серого вещества, шва ствола, среднего мозга и широкой сетью аксонов, проецирующихся в различные структуры головного и спинного мозга.

По распределению в организме 5-НТ подразделяется на две 5-НТ подсистемы, так называемой центральной и периферической [18]. 5-НТ обнаружен во множестве различных тканей организма, таких как сердце, легкие, кровеносные сосуды, тромбоциты и ткани поджелудочной железы. Количество 5-НТ, присутствующего в ЦНС, является относительно низким. Периферийная подсистема содержит большую часть 5-НТ (90%), что составляет, суммарно в человеческом организме, около 10 мг и встречается, главным образом, в слизистой оболочке (энтерохромафинных клетках) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [19, 357].

При помощи ПЭТ обнаружено анатомическое строение серотонинэргической системы: нисходящие серотонинэргические проекции спинного мозга происходят из ядер срединного шва, образуя сеть волокон с сильной плотностью 5-НТ аксонов по всему серому веществу [44]. Наибольшая плотность серотонинэргической иннервации обнаруживается в варолиевом мосту и в ядрах шва [160]. 5-НТ<sub>2С</sub>-рецепторы обнаружены в наибольшем количестве в хориоидальном сплетении, гиппокампе, коре головного мозга, полосатом теле, черной субстанции.

Обнаружение очень высоких уровней этих рецепторов в сосудистых сплетениях послужило основанием предположить, что они могут регулировать церебральную продукцию спинномозговой жидкости. Показано, что 2С-рецепторы контролируют выброс других нейромедиаторов, в частности, норадреналина и дофамина. НТ<sub>2С</sub>-рецепторы участвуют в регуляции настроения, тревоги, сна, аппетита, сексуальных функций, сердечно-сосудистой системы [55, 63, 106, 439]. Повышение серотонинэргической активности создает в коре головного мозга ощущение подъема настроения; недостаток серотонина, напротив, вызывает снижение настроения и депрессию [166, 507]. Это не удивительно, 5-НТ имеет множество рецепторов и широко распространенную нейрональную иннервацию и соединен с различными сигнальными путями [190, 306]. В то же время показано, что серотонин опосредует слабое прямое воздействие на психическое функционирование организма, эффекты 5-НТ, как правило, являются косвенными, что предполагает сложную модуляцию нейронной цепи. Эта модуляция, опосредует деятельность ряда других нейромедиаторов [382].

Рецепторы серотонина представлены как метаботропными, так и ионотропными подтипами. Согласно данной градации, структурно насчитывается 7 типов 5-НТ рецепторов: 5-НТ 1–7. Каждый представленный подтип имеет свой функционал: 5-НТ 1, 5-НТ 5 – подавляют аденилатциклазу; 5-НТ 4 и 7 – напротив, стимулируют; 5-НТ 2 – активизирует инозитолтрифосфат.

В настоящее время усилиями фармакологов, физиологов и биохимиков накоплен значительный экспериментальный материал о роли серотонина в процессах регуляции физиологических функций [120, 165, 377]. Введение серотонина вызывает у животных нарушение в координации движений, ступорное состояние и явление каталепсии [111]. Исследования связи серотонина с поведенческими реакциями показали, что при снижении его содержания в мозгу увеличивается агрессивность животного. Также отмечено, что при уменьшении содержания серотонина в головном мозге человек более склонен к аутодеструктивному (суицидальному) поведению [54, 167, 507]. Формирование зависимостей сопровождаются уменьшением активности серотонинергической системы и взаимодействиями полиморфных локусов генов серотонинового обмена, детерминирующими предрасположенность к развитию аффективных расстройств.

Исследованиями установлено, что агрессивное и суицидальное поведение человека сопровождается низким уровнем метаболита серотонина – 5-оксииндолуксусной кислоты в крови. Так же отмечено, что у лиц, злоупотребляющих алкоголем, процент суицидальных попыток значительно выше, а уровень серотонина в крови ниже, у здоровых лиц [19]. Анализ биохимических процессов при расстройствах настроения выявил роль серотонина в возникновении суицидальных попыток, импульсивных поступков формирования аддиктивного поведения. [70, 128, 395, 512, 566]. Экспериментальные исследования показали взаимосвязь обмена серотонина и агрессивного поведения. Предполагают, что серотонин играет роль регулятора агрессии [563]. В. Рутц (1995), указал на низкие показатели серотонина в крови и в спинномозговой жидкости, которые, кроме ассоциированности с депрессией, могут являться предикторами неконтролируемого поведения, саморазрушающего поведения и агрессии. В.А. Руженков (2012), обнаружил, что изначально низкий уровень серотонина в спинномозговой жидкости обнаруживается у лиц с наиболее агрессивной формой суицида (огнестрельное оружие, падение с высоты, дефрагментация тела). У лиц, совершивших

убийства или пытавшихся их совершить, уровень 5-оксииндолуксусной кислоты в спинномозговой жидкости был достоверно ниже, чем обычных людей [135]. Сходным образом пониженный уровень этого метаболита отмечен у лиц, пытавшихся совершить суицидальные попытки, в сравнении с аналогичной возрастной группой лиц, никогда не совершавших подобных действий [89]. Было отмечено снижение уровня серотонина в стволовых структурах мозга у самоубийц *postmortem* [241]. Кроме того, доказано, что серотонин – трансмиттер, непосредственно связанный с тревогой и навязчивыми мыслями [168]. Как отмечают Reneman L, Lavalaye J, Schmand B et al. (2011), наследственная предрасположенность играет значительную роль в формировании психических расстройств. Факторы социальной среды определяют возникновение психической дезадаптации, а форма реагирования, психопатологическая картина и течение заболевания определяются патологическим генотипом [456, 530]. Получены доказательства участия серотонина мозга формировании начала и регуляции потребления ПАВ. Wilson D. Et al. (2013) показывает роль серотонина в развитии патологического гэмблинга.

Причем 60–90% серотонина в организме человека продуцируется в ЖКТ, а более 90% серотонина ЖКТ секретируется энтерохромаффинными клетками [33]. Описаны экспериментальные исследования, проведенные на беспородных линиях мышей, показавшие, что при длительном введении опиоидов происходит снижение содержания серотонина в мозжечке и стволе головного мозга [405]. Интересно исследование Б.Д. Цыганкова (2013), где показано, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, тразодон, паксил), стимулируя серотонинергическую передачу, повышают качество и длительность ремиссии у постабстинентных больных. Описывается ассоциация с употреблением ПАВ гена серотонинового транспортера подкласса 4-подтипа (*HTT*), имеющего два полиморфных маркера – VNTR и ID [247, 405]. В ряде исследований высказана и подтверждена гипотеза влияния полиморфных маркеров гена *5-HTT*

(преимущественно маркера, расположенного в области промотора 5-HTTLPR) на риск развития и формирования зависимости от ПАВ [445]. Описан I/D-полиморфизм гена *HT2A* наркотизирующихся и показано, что носители генотипа D/D присутствуют только среди лиц, употребляющих ПАВ [489]. Рассмотрена роль серотонинергической (5-НТ) системы в связи с поисковым наркотическим поведением. Результаты Müller С.Р. (2015) показывают участие системы 5-НТ в формировании зависимости от таких наркотиков, как амфетамины, опиоды, и частую ассоциацию с наследственными факторами риска развития наркомании. Новая функциональная модель, предложенная Reilly M.T. et al. (2017), предполагает наличие специфических особенностей в системе 5-НТ, которые индуцируются первым воздействием наркотиков и формируют почву для закрепления зависимости.

## ГЛАВА 4. БАЗОВАЯ ГИПОТЕЗА И ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

### 4.1 Базовая гипотеза исследования

На основе подробного изучения динамики распространённости наркотических веществ в мире, в России и РБ, результатов личных клинических наблюдений мы предположили наличие процесса замещения классических наркотических средств новыми синтетическими наркотическими веществами и превалирование среди них группы синтетических катинонов [9, 28, 107, 183, 396]. Существуют особенности проявления интоксикации и картины зависимости от СК, особенности психопатологической картины зависимости [383], личностного дефекта [302, 518], наличие специфического суицидального поведения [124, 128, 319].

Для формирования зависимости, как и протекции от нее, необходима определенная особенность функционирования моноаминоэргической системы [51]. Одна из наиболее распространённых теорий – это дофаминовая гипотеза патогенеза наркологических заболеваний [50, 156, 414]. На протяжении нескольких десятилетий наркомания стала рассматриваться как нарушение «системы подкрепления» – нейротрансмиссии дофамина [3, 163, 415, 559]. Müller С.Р. и Homberg J.R. описали роль серотонинергической (5-НТ) системы в установлении поискового наркотического поведения, перехода ее в болезнь. Была предложена новая функциональная модель, предполагающая специфические адаптации в системе 5-НТ, которые совпадают с формированием аддиктивного поведения и являются генетическими факторами риска наркозависимости [234, 290, 405, 453, 512]. Результаты исследований German С.L. (2014) показали решающее участие системы 5-НТ в процессах формирования зависимости от таких НСН, как синтетические психостимуляторы. Таким образом, была высказана идея о наличии генетической предрасположенности, закрепленной на уровне генома в виде неких структурных и, соответственно, функциональных особенностей генов, обуславливающих контроль дофаминовой и серотониновой нейромедиации, что в итоге приводит к индивидуальной особенности поискового наркотического поведения, клинической картины зависимости, патопсихологического ответа организма на пробу наркотика [339]. Наиболее ярко, эти механизмы могут быть показаны при исследовании зависимых от СК, которые зачастую, обладая низким соматическим токсическим

потенциалом, вызывают грубые изменения психики [152, 274, 514].

Нами было выдвинуто предположение, что в Республике Башкортостан происходит замещение употребления классических наркотических средств НСН [107]. Доминирующее положение среди наркотических веществ занимают средства группы синтетических катинонов. Картина поведенческих и психических нарушений, связанных с потреблением СК, клиника и психопатологические особенности формирования и течения синдрома зависимости от СК имеет свои характерные особенности. В своем исследовании мы предположили влияние полиморфных вариантов генов рецептора дофамина второго типа *DRD2/ANKK1* (rs1800497); рецептора дофамина 4 типа *DRD4* (rs4646984); транспортера дофамина *SLC6A3* (rs28363170) и *SLC6A3* (rs2702),; рецептора серотонина 2 А типа *HTR2A* (rs6313); рецептора серотонина 1В типа *HTR1B* (rs6296) на формирование, тяжесть заболевания, развитие острых психотических расстройств и суицидального поведения у зависимых от СК и на индивидуальные психологические характеристики у больных, зависимых от синтетических катинонов (таблица 3).

Таблица 3

Характеристика полиморфных вариантов исследуемых генов.

Ген	Локализация	Полиморфизм	Физиологические характеристики
<i>DRD2/ANKK1</i> (rs1800497) (рецептор дофамина)	11q23	SNP в 3'-области гена (C32806T) ANKK1 exon 8Lys713Glu (rs1800497) C/T (Taq)	*A1 – мутантный аллель – снижение активности связывания рецептора с дофамином
<i>DRD4</i> (rs4646984) (рецептор дофамина)	11p15.5	VNTR:120 н.п. повторы в 5'-области гена (5' 120 bp duplication; (rs4646984) (V120)	*S – изменяется экспрессия гена, снижается транскрипционная активность
		VNTR:40 н.п. повторы в 3'-области гена (rs28363170) (V40)	Ограничивает активность дофаминергической системы путем обратного захвата

<i>SLC6A3</i> (rs28363170), <i>SLC6A3</i> (rs2702) (переносчик дофамина)	5p15.3		нейромедиатора в пресинаптические терминали
		SNP в 3'-области гена: Замена C/T (rs2702) (Msp1)	*T – мутантный аллель – изменение концентрации дофамина в синаптической щели, нарушение передачи нервного импульса.
<i>HTR1B</i> (rs6296) (рецептор серотонина)	6q14	G861C характеризуется трансверсией гуанина на цитозин в 861-положении, затрагивающем белок-кодирующую часть гена, (rs6296)	*C – мутантный аллель – снижает чувствительность рецептора к серотонину
<i>HTR2A</i> (rs6313) (рецептор серотонина)	13q14	rs6313: замена тимина на цитозин	*C – мутантный аллель – рискованный поиск новых ощущений, более тяжелое протекание психических расстройств

#### 4.2 Дизайн исследования

Для подтверждения выдвинутой нами гипотезы необходимо провести анализ динамики смены видов наркотических средств, определить социо-демографические особенности потребления, проанализировать клинику и формирование зависимости от новых наркотических средств, выбрать гены-мишени, изъять биосреды, выделить ДНК и провести генотипирование.

При анализе особенности потребления и распространенности СК на фоне общего профиля потребления наркотических веществ в Республике Башкортостан нами была предположена возможность использования результатов химико-токсикологических исследований: "Справки о результатах химико-токсикологических исследований" форма N 454/у-06 и "Журнала регистрации химико-токсикологических исследований" форма N 453/у-06 согласно Приказа Минздравсоцразвития РФ от 27.01.2006 N 40 "Об организации проведения химико-токсикологических исследований при

аналитической диагностике наличия в организме человека алкоголя, наркотических средств, психотропных и других токсических веществ", где указаны: дата забора биосред, детектированное вещество, пол и возраст. Алгоритм первого блока исследования показан на рисунке 9.

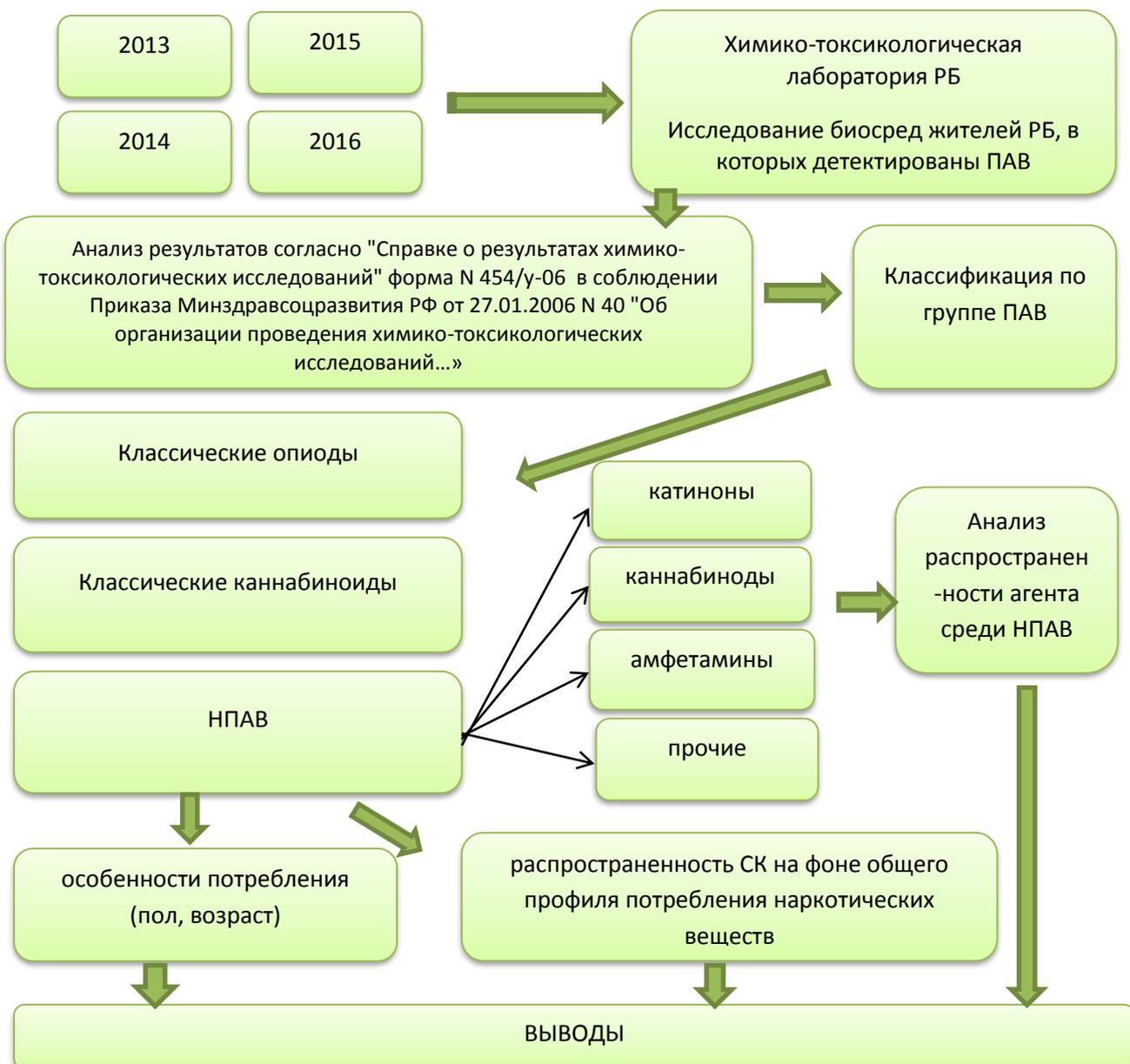


Рисунок 9. Дизайн первого блока исследования.

Используемые нами статистические методы на столь значительной выборке, позволят нам судить о смене видов потребляемых наркотических средств, возрастном и гендерном составе наркопотребителей.

При проведении второго блока исследования (рисунок 10) - анализе клинико-психопатологических характеристик зависимых от синтетических

катионов обследование проводилось после полного купирования абстинентных проявлений, начиная с 7-го дня, но не позднее 15-го дня нахождения пациента в стационаре. Для сохранения конфиденциальности было запроотолировано несколько уровней информационного доступа к материалам, непосредственно же на генотипирование представлялись зашифрованные личные данные респондентов после их информированного добровольного согласия.

Следует отметить, что одной из особенностей молекулярно-генетических исследований, является наличие факторов, способствующих расслоению исследуемых групп при объединении в выборках представителей разного этноса и пола, так как в результате подобных исследований существует опасность выявления ложной ассоциации между полиморфными вариантами генов, не связанные с исследуемым заболеванием или клиническим признаком [134, 138]. Поэтому при проведении исследований генетической предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям стоит крайне актуально соблюдать этническую гомогенность выборок, а в ряде случаев и гендерную [4,6]. Любое исследование «случай-контроль», особенно молекулярно-генетическое, предполагает подбор группы сравнения (контрольной группы), абсолютно здоровой по исследуемому заболеванию, либо имеющей некое другое заболевание, исключаящее основное. В то же время концепция наркологического заболевания сама по себе предполагает возможность наличия предрасположенности отдельно взятого субъекта, пребывающей в латентном, непроявившемся состоянии [51]. В связи с этим, нами было сделано допущение, что абсолютно здоровый контроль – это люди с отсутствующей или невысокой степенью предрасположенности, которые в момент включения в контрольную группу не реализовали себя в виде контингента риска. В исследование мы включили элемент фильтрованного контроля группы зависимых от СК – детальный анамнестический опрос и клинический осмотр каждого участника контрольной группы. Завершающим

критерием включения добровольца в контрольную группу был химико-токсикологический анализ биосред, с целью исключения лиц, потреблявших психоактивные вещества.

При проведении исследования мы учли все указанные опасения путем формирования достаточного объема выборки, ограничили исследуемую и контрольную группу только мужским полом, этническими татарами, проживающими на территории Республики Башкортостан. Включили в опытную группу только стационарных больных, имеющих подтвержденный диагноз с проведением химико-токсикологического анализа.

Для исследований с соблюдением принципов «evidence based medicine», согласно задачам, был определен дизайн как первого, так и второго блока исследования. Базируясь на основных положениях принципов GCP были разработаны специальные условия включения условия исключения, определившие основные характерные особенности каждой конкретной группы зависимых от наркотиков группы катинонов (опыт) и здоровых лиц (контроль). Нами утвержден подробный протокол исследования, где документировался алгоритм исследования, описаны инструкции, стандартизированы все процедуры, сформулированы «листы информированного согласия». Документация протокола соответствовала этическим критериям GCP и предоставлялась на анализ локальному этическому комитету БГМУ. Использование всего комплекса вышеописанных методов позволило нам составить целостную картину заболеваемости наркоманией на территории Республики Башкортостан, определить картину интоксикации и зависимости вследствие употребления синтетических катинонов, определить влияние частот исследуемых полиморфных вариантов генов.

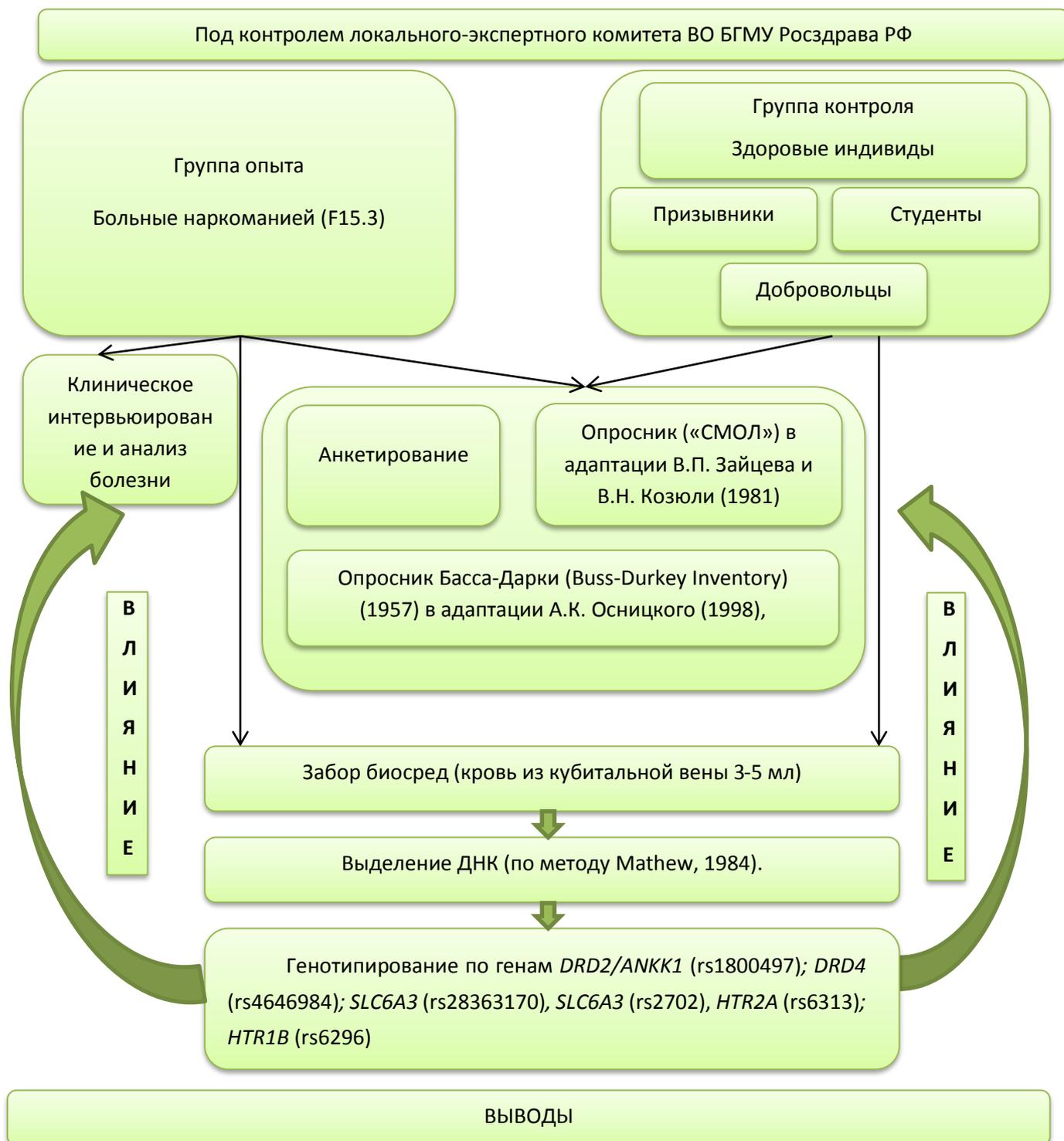


Рисунок 10. Алгоритм второго (клинического) блока исследования.

## **ГЛАВА 5. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

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

### **5.1 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 (далее – ХТЛ) ГБУЗ «Республиканский наркологический диспансер № 1» Минздрава РБ в ходе медицинского освидетельствования с целью определения состояния опьянения, обусловленного приемом ПАВ, обследовано 33945 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, которая считается наиболее удобным биообъектом для детекции наркотических средств, ввиду легкости и неинвазивности изъятия [438, 498].

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 проводилась 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 указывалась: дата забора биосред, детектированное вещество, пол и возраст. Далее из общего числа исследований были отобраны 16771 результат, в которых обнаружены наркотические и потенциально опасные психоактивные вещества и сгруппированы по типу принимаемого ПАВ, гендерным и возрастным особенностям.

## **5.2 Клинические и экспериментально-психологические методы исследования**

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

*Критерии включения:* F15.2. 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 [494] 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 как опытной, так и контрольной группы был проинформирован о характере проводимого научного исследования,

возможных осложнениях, ожидаемых результатах. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом БГМУ. Набор участников опытной и контрольной групп производился в 2013–2016 гг.

Каждый пациент, прошедший предварительный отбор, заполнял специально составленную карту опроса и проходил клиническое интервьюирование. Карта, составленная согласно диагностическим критериям МКБ-10, являлась основным инструментом клинического исследования и включала в себя социо-демографические сведения об отягощенности по аддиктивным и психическим заболеваниям, данные анамнеза.

Все обследованные 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).

### **5.3. Молекулярно-генетические методы исследования**

У представителей опытной и контрольной групп производился забор 3-5 мл венозной крови из кубитальной вены с целью выделения ДНК для молекулярно-генетических исследований.

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°C 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, 1984).

Итоговые результаты анкетирования послужили основными данными для формирования клинических групп сравнения и построения генетических фенотипов. Генотипирование ДНК проводилось в Центре молекулярно-генетических исследований при кафедре генетики ФГБОУ ВО «Башкирский государственный педагогический университет им. М. Акмуллы» методом полимеразной цепной реакции с использованием амплификатора «Терцик» (ДНК-технология, Россия). Электрофорез амплификатов проводили в 7%-ом полиакриламидном геле. Результаты полимеразной цепной реакции визуализировали в ультрафиолетовом свете в трансиллюминаторе Vilbert Lourmart TFX-20M. Во всех исследованных полиморфных вариантах генов как в контрольной, так и в опытной выборках распределение частот генотипов изученных локусов соответствовало равновесию Харди – Вайнберга. Данный показатель оценивался при помощи точного теста Фишера с использованием on-line программы DeFinetti, размещенной на сайте Мюнхенского Института генетики человека (Германия): <http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>.

### **5.3.1. Выделение ДНК**

ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови (табл. 4) фенольно-хлороформным методом (Mathew, 1984). Для этого разрушали плазматическую и ядерную мембраны лейкоцитов и освобождали ДНК от клеточных белков. Далее в виде таблицы (табл. 4) мы представили все задействованные растворы и методики их приготовления.

Список необходимых веществ для выделения ДНК и методика их приготовления

Раствор	Состав и способ приготовления
1) Лизирующий буфер (лизбуфер)	320 мМ сахароза 109,44 г., 0,2 М MgCl <sub>2</sub> 25 мл, 2М Трис HCl (pH =7,6) 5 мл, трилон х 100 10мл. Доводили объём до 1 л дист. H <sub>2</sub> O, перемешивали на магнитной мешалке
2) 2М Трис. HCl (pH =7,6)	Трис. 60,55 г., 150 мл H <sub>2</sub> O. Полученную смесь перемешивали на магнитной мешалке. Постепенно добавляли 30 мл HCl, доводя pH до 7,6. Объём довели до 250 мл дист. H <sub>2</sub> O
3) 0,2 М MgCl <sub>2</sub>	MgCl <sub>2</sub> 1,9 г. довели до 100 мл дист. H <sub>2</sub> O. Удельный вес должен быть 1,015
4) 10% (додecilсульфат натрия) SDS	25 г. SDS растворяли в 200 мл H <sub>2</sub> O, перемешивали на магнитной мешалке при 68°C. Доводили pH до 7,2 несколькими каплями HCl. Объём довели до 250 мл дист. H <sub>2</sub> O
5) Soline (ЭДТА)	0,5 М ЭДТА (pH=8,0) 25 мл, 5М NaCl 7,12 мл. Полученную смесь довели до 500 мл дист. H <sub>2</sub> O
6) 0,5 М ЭДТА (pH=8,0)	ЭДТА 186,1 г., H <sub>2</sub> O 800 мл, интенсивно перемешивали на магнитной мешалке. С помощью NaOH довели pH до 8,0 (~20 г)
7) 5М NaCl	NaCl 29,22 г., H <sub>2</sub> O 80 мл, перемешивали на магнитной мешалке. Объём довели до 1л дист. H <sub>2</sub> O
8) Фенол	Твёрдый фенол расплавляли при 68°C в водяной бане, до конечной концентрации 0,1% добавили 8-оксихинолин. Растворённый фенол насыщали равным объёмом буфера (0,5М трис-HCl, pH=8,0, 0,2% 6-меркаптоэтанол), чтобы pH водной фазы была >7,6. Хранили в течение месяца при 4°C
9) Протеиназа К	Лиофилизированную протеиназу К растворяли в стерильной воде для инъекций в концентрации 10 мг\мл, хранили при -20°C

## Этапы выделения ДНК (схема)

Этап	Действия
1.	Смешать 8 мл (5 мл) крови (смеси) с 30 мл (20 мл) холодного лизирующего буфера. Уравновесить на весах. Центрифугировать при 4000 об/мин. в течение 20 минут. Если центрифуга без охлаждения, то предварительно поддерживать пробирки с кровью и лизирующим буфером в морозильнике 10 мин.
2.	Слить супернатант, добавить к осадку 10 мл холодного лизирующего буфера, перемешать, центрифугировать при 4000 об/мин. в течении 10 мин.
3.	Тщательно слить супернатант и ресуспензировать ядерный осадок в 400 мкл буфера для протеиназы К (Solin EDTA).
4.	Перенести осадок с Solin EDTA в эппендорф на 1,5 мл, добавить 40 мкл 10% SDS и 30 мкл протеиназы К (10мг/мл). Тщательно перемешать на шейкере.
5.	Инкубировать при 37 градусах 12 часов.
6.	Добавить 500 мкл буференного фенола (фенол-трис-НСI, рН=7,8, МЭ (на 50 мл фенола-трис-НСI), добавить 200 мкл МЭ, тщательно перемешать.
7.	Перемешать до однородной массы и центрифугировать при 10000 об/мин. в течение 8 мин.
8.	Супернатант перенести в другой (новый) эппендорф, добавить 250 мкл буференного фенола и 250 мкл хлороформа – изоамилового спирта (24 мл хлороформа: 1 мл изоамилового спирта, тщательно перемешать).
9.	Перемешать до однородной массы и центрифугировать при 10000 об/мин. в течение 8 мин.
10.	Супернатант перенести в другой (новый) эппендорф, добавить 500 мкл хлороформа – изоамилового спирта.
11.	Тщательно перемешать и центрифугировать при 12000 об/мин. в течении 30 мин.
12.	Супернатант перенести в другой (новый) эппендорф, добавить 800-1000 мкл охлажденного (при -20°C) 96% этанола (2 объема). Как можно быстрее перемешать, наблюдая преципитацию ДНК. Если супернатанта, содержащего ДНК, больше 400 мкл, то лучше разлить по двум эппендорфам и также добавить охлажденный 96% этанол (это необходимо для лучшего образования ДНК).
13.	Центрифугировать при 10000 об/мин. в течение 10 мин., осторожно слить спирт.
14.	Промыть осадок 1 мл 70 % спирта для удаления солей, тщательно встряхивая пробирку (2 раза).
15.	Отцентрифугировать ДНК при 10000 об/мин. в течение 10 мин., слить остатки 70% спирта.
16.	Высушить ДНК (при комнатной температуре) и растворить в воде для инъекций.

**5.3.2. Полимеразная цепная реакция**

Как уже отмечалось выше, амплификацию изученных локусов ДНК мы проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции синтеза ДНК на амплификаторе «Терцик». Для ПЦР-анализа использовали смесь ScreenMix компании Евrogen (Россия). Для одного образца ДНК использовали 1,5 мкл

ScreenMix(5x), 3,5 мкл воды и 2 мкл прямого и обратного праймеров. После смешения всех компонентов в эппендорф добавляли каплю вазелина для предотвращения испарения смеси с ДНК во время амплификации.

Таблица 6

Условия амплификации

Ген	N	Температура	Время	Количество повторов
<i>DRD2/ANKK1</i> (rs1800497)	1	95°C	3 мин	1
	2	95°C	30 сек	40
		61°C 72°C	30 сек 1 мин	
	3	72°C	7 мин	1
4	10°C	Хранение		
<i>DRD4</i> (rs4646984)	1	94°C	5 мин	1
	2	94°C	1 мин	35
		64°C 72°C	1 мин 1 мин	
	3	72°C	10 мин	1
4	10°C	Хранение		
<i>SLC6A3</i> (rs2702)	1	94°C	5 мин	1
	2	94°C	30 сек	32
		64°C 72°C	30 сек 30сек	
	3	72°C	7 мин	1
4	10°C	Хранение		
<i>HTR1B</i> (rs6296)	1	95°C	5 мин	1
	2	95°C	20 сек	40
		61°C 72°C	45 сек 30 сек	
	3	72°C	7 мин	1
4	10°C	Хранение		
<i>SLC6A3</i> (rs28363170)	1	95°C	5 мин	1
	2	95°C	40 сек	30
		62°C 72°C	40 сек 40 сек	
	3	72°C	7 мин	1
4	10°C	Хранение		

В таблице 7, приведены рестриктазы, а также условия рестрикции для тех полиморфных вариантов генов, где для детекции альтернативной формы (мутантной, либо нормальной) необходимо было их использовать.

Таблица 7

Условия рестрикции

Ген	Рестриктаза	Температура инкубирования	Время инкубирования
<i>DRD2/ANKK1</i> (rs1800497)	Taq1	65°C	16 часов
*A1- 310 п.н. *A2- 180+130 п.н.			
<i>SLC6A3</i> (rs2702)	Msp1	37°C	16 часов
<i>HTR1B</i> (rs6296)	Hind II	37°C	16 часов
*G-452+96 п.н. и *C-310+142+96 п.н.			

### 5.3.3. Электрофорез ДНК

Продукты амплификации оценивали с помощью электрофореза в полиакриламидном геле (ПААГ), состоящем из следующих компонентов:

- 30 % акриламид – 3,5 мл;
- 10 % ТБЕ (трис-боратный буфер) – 1,5 мл;
- дист. H<sub>2</sub>O – 15 мл;
- 10% ПСА (персульфат аммония) – 133µМ;
- TEMED (N,N,N',N' тетраметилэтилендиамин) – 17 µМ.

ПААГ заливали между двумя стеклами, разделенными спейсерами. Быстро ставили гребенку и оставляли для полимеризации на 20 минут. Затем вынимали гребенку, промывали образовавшиеся лунки водой и помещали гель в вертикальную электрофорезную камеру. В качестве буфера использовали 1\*ТБЕ. Проводили префорез в течение 5-10-ти минут.

Пробы не нуждались в предварительном окрашивании, поэтому сразу после амплификации их наносили в лунки и проводили электрофорез (рис. 11)

при 300 V. В качестве молекулярной линейки использовали маркеры на 100 и 50 н.п. После разделения гель окрашивали в растворе бромистого этидия (0,1 мкг/мл в 1\*ТВЕ) в течение 3-х минут, промывали проточной водой и фотографировали в УФ-свете при длине волны 254 нм.

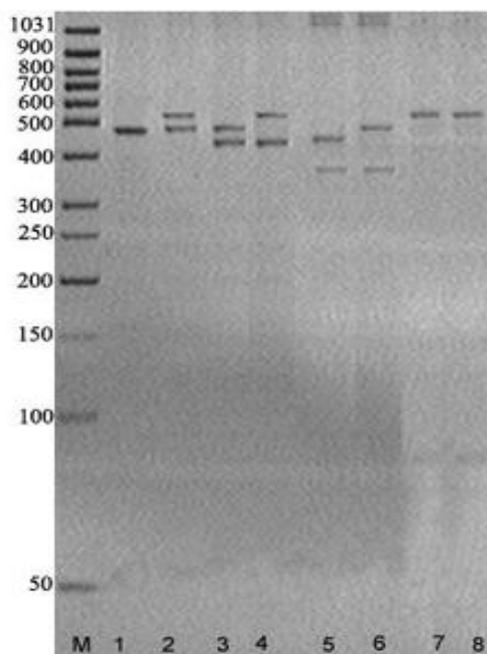


Рисунок 11. Электрофореграмма, демонстрирующая генотипы полиморфного локуса VNTR гена переносчика дофамина *SLC6A3*. Дорожка **1** – генотип rs28363170\*10/\*10 гена *SLC6A3*; **2** – генотип rs28363170\*11/\*10 гена *SLC6A3*; **3** – генотип rs28363170\*10/\*9 гена *SLC6A3*; **4** – генотип rs28363170\*11/\*9 гена *SLC6A3*; **5** – генотип rs28363170\*9/\*7 гена *SLC6A3*; **6** – генотип rs28363170\*10/\*7 гена *SLC6A3*; **7, 8** – генотип rs28363170\*11/\*11 гена *SLC6A3*; **М** – маркер pBR 322 DNA (Bsu RI); \*11 – 520 п.н., \*10- 480 п.н., \*9 – 440 п.н., 7 – 360п.н.

#### 5.4 Методы статистической обработки данных.

Статистический анализ полученных данных осуществляли по программе Statistica ver. 6.1 (Stat. Soft, США, Serial number AXXR902E261711FAN4) в соответствии с предлагаемой 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 ( $\chi^2$ ), а сравнение долей в парных выборках производили с помощью специализированного T-критерия для сравнения пропорций. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . В случае множественных сравнений для установления уровня значимости различий использовали апостериорный критерий Бонферони. Статистическая обработка генетических данных производилась с использованием IBM SPSS 20.0. Для выявления различий частот генетических переменных использовался критерий Пирсона ( $\chi^2$ ). 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>. Подробнее, использованные нами подходы, а также статистические значения, которые мы использовали и их применение в нашей работе отражены в таблице 8.

Таблица 8

## Использованные статистические подходы и параметры

Название метода/параметра	Для чего применялась	Использование
Сравнение частот/процентов	Изучение динамики наркопотребления; Сравнение частот аллелей и генотипов исследованных генов в разных выборках	Определяет частоты и различия частот встречаемости признаков в исследуемых группах
Среднее значение	Изучение динамики наркопотребления	Даёт оценку выраженности исследуемых количественных признаков у различных групп индивидов
Стандартная ошибка среднего	Изучение динамики наркопотребления; Сравнение частот аллелей и генотипов исследованных генов в разных выборках	Показывает погрешность оценки выборочного среднего значения
Стандартное отклонение	Изучение динамики наркопотребления; Сравнение частот аллелей и генотипов исследованных генов в разных выборках	Показывает разброс значений относительно среднего
Медиана	Изучение взаимосвязи психо-физических особенностей с генотипами исследованных генов	Показывает значение изучаемого признака, которое делит его распределение на две равные части
T-критерий Стьюдента	Изучение динамики наркопотребления	Проверка гипотез о различиях средних значений признака в двух выборках
Критерий $\chi^2$ (Пирсона)	Сравнение частот аллелей и генотипов исследованных генов в разных выборках, Изучение взаимосвязи психо-физических особенностей с генотипами исследованных генов	Определяет верность гипотезы относительно равенства частот распределения признака в различных группах
Таблица сопряженности 2x2	Сравнение частот аллелей и генотипов исследованных генов в разных выборках	Статистический подход, упрощающий описание изучаемого признака
Поправка Йейтса	Сравнение частот аллелей и генотипов исследованных генов в разных выборках	Поправка используется для выборок малого размера
Критерий Фишера	Изучение влияния генотипов исследованных генов на индивидуально-личностные особенности зависимых от СК	Статистический критерий, оценивающий соотношение дисперсий двух изучаемых выборок
Дисперсионный анализ	Изучение влияния генотипов исследованных генов на индивидуально-личностные особенности зависимых от СК	Позволяет определить количественные различия исследуемых групп при их числе >2
Апостериорный тест Бонферрони	Изучение влияния генотипов исследованных генов на индивидуально-личностные особенности зависимых от СК	Поправка, вводимая для множественных сравнений
P-уровень (уровень значимости)	Изучение динамики наркопотребления; Сравнение частот аллелей и генотипов исследованных генов; Изучение влияния генотипов исследованных генов на индивидуально-личностные особенности зависимых от СК	Показывает наличие связи между данными и гипотезой, группой и описываемым признаком.
Отношение шансов (Odds Ratio/OR)	Сравнение частот аллелей и генотипов исследованных генов	Шанс события в одной группе по сравнению с другой
Степень свободы (df)	Изучение влияния генотипов исследованных генов на индивидуально-личностные особенности зависимых от СК	Статистический параметр, демонстрирующий количество значений способных варьироваться при итоговом вычислении статистического критерия

## ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

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

С целью получения информации о смене видов наркотических средств мы предположили возможность определения ее через анализ поступающих биоматериалов в единую централизованную лабораторию наркодиспансера, расположенную в городе Уфа Республики Башкортостан. Помимо анализа динамики непосредственно веществ, обнаруживаемых в биосредах, нам были доступны для анализа данные о поле и возрасте исследуемых. В результате проспективного исследования данных были выявлены гендерные, возрастные особенности наркопотребителей и динамика потребления наркотических средств в РБ.

Схожее по дизайну исследование было проведено в Швеции A.W. Jones (2008) в течение пяти лет (2000–2004) с использованием базы данных судебной токсикологии (TOXBASE) для анализа выявленных случаев употребления психостимуляторов у водителей. A.W. Jones (2008) сообщает, что в 1999 году в законодательстве Швеции произошли изменения в отношении либерализации управления транспортным средством после употребления наркотических веществ. Данные законодательные послабления привели к 12-кратному увеличению обнаружения наркотических средств в пробах водителей, отправленных на токсикологический анализ из полиции. Исследование A.W. Jones (2008) было посвящено анализу возрастных и половых отличий лиц, совершивших правонарушение, с корреляцией концентрации амфетамина, метамфетамина, экстази (3,4-метилендиоксиметамфетамин) в образцах крови. Результаты исследования 26556 образцов биосред показали превалирование производных амфетаминового ряда в более чем 60% проб (15898 случаев), среди исследуемых образцов превалировали мужчины (85% и 15% женщин;  $p < 0.001$ ).

Были определены средние возрасты потребителей различных наркотических средств: например, средний возраст для мужчин-потребителей составил 37 лет ( $\pm 9,2$ ), а для женщин средний возраст составил 35 лет ( $\pm 8,1$ ). Данное исследование привело к глобальному пересмотру законодательных актов, разработки схем лечения и профилактики с учетом фокус-группы.

Хотя подобные исследования возраста наркопотребителей относительно распространены, однако проведение валидного лонгитюдного исследования довольно затруднительно. Тем не менее, динамика изменения возраста подробно исследуется и описывается. Так, Theodore J. Cicero et al. (2014), исследуя данные о зависимых от героина жителях США за 50 лет, отметил постепенное увеличение возраста потребителей и показал, что респонденты, которые начали употреблять героин в 1960-х годах, были преимущественно молодыми мужчинами (82,8% респондентов имели средний возраст 16,5 лет), а в 1980-х аддикты были старше (средний возраст – 22,9 года). Так же им было отмечено, что соотношение мужчин и женщин, зависимых от героина, составляло 60% и 40% соответственно. Tuv S.S. et al. (2014) исследовали в течение семи недель 2014 года водителей, задержанных за употребление наркотических средств, и обнаружили, что средний возраст этих лиц составил 29,6 лет. Ludwig Kraus (2014) исследовал динамику изменения возраста 77598 зависимых от алкоголя жителей Швеции в возрасте 16–80 лет с 1979 по 2011 год и обнаружил постепенное повышение среднего возраста аддиктов. A. Kolodny et al. (2015) отмечают резкий рост с 2001 года количества случаев героиновой наркомании у белых жителей США 20-ти – 34-х лет и повышение смертности от героиновой передозировки среди лиц в возрасте 18-ти – 44-х лет на 171%. Таким образом, прослеживается тенденция, что потребители наркотических средств опийной группы – это чаще всего представители старшего возраста. В то же время, многие исследователи отмечают снижение возраста употребляющих синтетические наркотические средства. Ряд факторов приводит к этому: мифическая «безвредность» средства, преимущественно непарентеральные пути введения, трендовые направления

моды и т. д. [353]. Среди личностных факторов, способствующих переходу на НПС, по мнению М. J. Barratt (2013), преобладают любопытство (50%), законность (39%), доступность (23%), рекреационные эффекты (20%), терапевтический эффект (9%), недетектирование в стандартных скрининговых исследованиях на наркотики (8%) и облегчение или прекращение употребления классических наркотических средств (5%). В исследовании Kathryn A. Seely (2014) показано, что средний возраст аддиктов, потребляющих спайс, в Европе составляет 17–18 лет. По данным Европейского центра мониторинга за наркотиками, потребители спайса – это чаще всего ученики колледжей, возраста 15–19 лет. A.R. Winstock et. al. (2013), проведя анонимное онлайн-исследование 14966 опрошенных жителей Западной Европы и Канады, сообщил, что 2513 (17%) сообщили об использовании синтетического каннабиса, средний возраст респондентов этой когорты составил 23,3 года ( $\pm 8,32$ , пределы: 18–65, N = 961). Однако Winstock сообщает, что результаты могут быть завышены, в связи с тем, что минимальный возраст опрошенных составлял 18 лет. В одном из крупных исследований Национальной службы о наркотиках США (US National Poison Data System) за 9 месяцев в 2015 года сообщалось о 1353-х обращениях в токсикологические отделения в связи с интоксикацией синтетическими каннабиноидами, при этом средний возраст пострадавших был 20 лет (межквартильный диапазон [IQR] 17–25), а 74% составляли мужчины. Проводя анализ 100 жителей одного из европейских городов, потреблявших синтетические каннабомиметики, E.W. Gunderson (2014) обнаружил, что средний возраст респондентов составил  $28,9 \pm 8.5$  (предел – 18–45 лет), однако к участию допускались добровольцы от 18-ти лет, что также могло повлиять на средние значения. Интересен тот факт, что среди опрошенных преобладали мужчины – 81%.

Аналогичная ситуация прослеживается и с возрастом потребителей синтетических катинонов. Winstock et al. (2011), предложив необычный дизайн исследования, – использовали веб-сайт популярного британского

музыкального журнала, чтобы набрать выборку из 947-ми респондентов потребителей мефедрона (СК), показали, что их средний возраст составил 24 года, из них 69% мужчин. Carhart-Harris и его коллеги (2013), используя уведомления на веб-сайтах, связанных с наркотиками, набрали когорту из 1506-ти респондентов, в основном жителей Британии (80%), употребляющих только СК, и определили их средний возраст – 26 лет; среди них было 84 % мужчин. Таким образом, мы посчитали целесообразным проанализировать не только динамику полиморфизма наркотических средств, потребляемых в РБ, но и возраст и пол исследуемой когорты.

После анализа всей доступной информации нами была получена следующая информация. Всего за четыре года был отобран для исследования 16771 человек, из них 14924 мужчины и 1847 женщин (88,88% против 11,12%,  $p=0,001$ ). Средний возраст всех испытуемых –  $31,32 \pm 9,47$  лет (табл. 9).

Количество проанализированных в 2013 году индивидов в возрасте от 16-ти до 50-ти лет с подтвержденным методом газовой хроматографии и масс-спектрометрии наличием в биологических средах организма (моча или кровь) лекарственных препаратов, наркотических средств либо психотропных веществ составило 4344 человека. Разделение исследованной выборки по полу показало, что 418 обследованных (9,62%) имеют женский пол, а 3926 (90,38%) – мужской. Средний общий возраст всех обследованных индивидов составил  $29,56 \pm 9,68$  года, при этом, средний возраст мужчин был  $29,84 \pm 9,53$  года, т. е. ниже общего среднего значения, а женщин –  $31,92 \pm 9,92$  года, т. е. выше общего среднего возраста.

Количество обследованных в 2014 году индивидов в возрасте от 16-ти до 50-ти лет с подтвержденным методом газовой хроматографии и масс-спектрометрии наличием в биологических средах организма (моча или кровь) лекарственных препаратов, наркотических средств либо психотропных веществ составило 4526 человек. Гендерная стратификация исследованной выборки показала, что 502 обследованных (11,09%) имеют женский пол, 4024 (88,91%) – мужской. Средний общий возраст всех обследованных индивидов

составил  $32,95 \pm 9,17$  года, при этом, средний возраст мужчин был  $32,85 \pm 8,91$  года, т.е. чуть ниже общего среднего значения, а женщин –  $31,70 \pm 10,94$  года, т.е. немного ниже общего среднего возраста, и почти совпадал со средним возрастом мужчин, если учитывать среднестатистическую погрешность.

Количество обследованных в 2015 году индивидов в возрасте от 16-ти до 50-ти лет с подтвержденным методом газовой хроматографии и масс-спектрометрии наличием в биологических средах организма (моча или кровь) лекарственных препаратов, наркотических средств либо психотропных веществ составило 3227 человек. Средний возраст всех обследованных составил  $30,625 \pm 8,73$  лет. Гендерная стратификация исследованной выборки показала, что 410 обследованных (12,7%) женского пола, 2817 (87,3%) – мужского. Средний общий возраст всех обследованных индивидов составил  $30,625 \pm 8,73$  лет, при этом, средний возраст мужчин был  $32,44 \pm 9,78$ , т. е. больше среднего значения, а женщин –  $30 \pm 10,94$ , т.е. почти совпадал с общим средним возрастом, если учитывать среднестатистическую погрешность.

Количество обследованных в 2016 году индивидов в возрасте от 16-ти до 50-ти лет с подтвержденным методом газовой хроматографии и масс-спектрометрии наличием в биологических средах организма (моча или кровь) лекарственных препаратов, наркотических средств либо психотропных веществ составило 4674 человек. Разделение исследованной выборки по полу показало, что 517 обследованных (11,06%) женского пола, 4157 (88,94%) – мужского. Средний общий возраст всех обследованных индивидов составил  $32,15 \pm 10,29$  года, при этом средний возраст мужчин был  $32,04 \pm 10,01$  года, т. е. ниже общего среднего значения, а женщин –  $31,04 \pm 12,09$  года, также ниже общего среднего возраста, что визуализировано на рисунке 12.

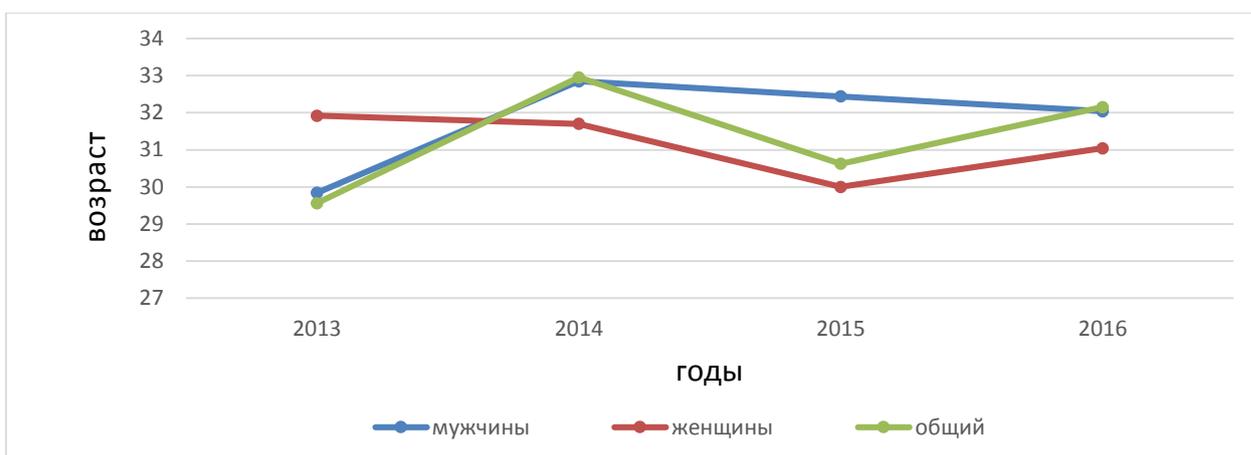


Рисунок 12. Средний возраст индивидов с подтвержденным наличием в биологических средах организма лекарственных средств, наркотических веществ либо психотропных препаратов с учетом пола в 2013–2016 годах

Таблица 9

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 ( $p=0,001$ )

Как видно из представленных данных – и гендерный, и возрастной состав в течение четырех лет меняются незначительно, изменения цикличны. Средний возраст всех испытуемых – 31,79 лет. Динамика изменения возраста

наркопотребителей, в зависимости от вида потребляемого наркотического вещества отражено на рисунке 13.

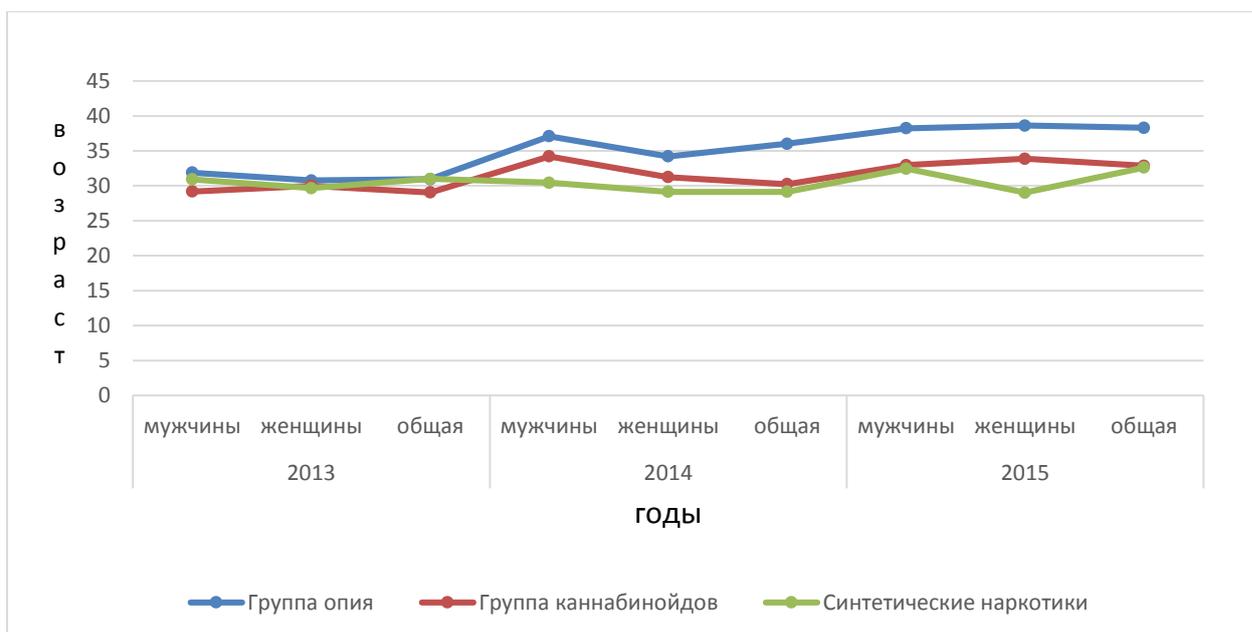


Рисунок 13. Средний возраст индивидов с подтвержденным наличием в биологических средах организма лекарственных средств, наркотических веществ либо психотропных препаратов с учетом группы принимаемого наркотического средства в 2013–2016 годах

Как мы могли отметить, были выявлены закономерные и относительно предсказуемые незначительные колебания гендерного состава потребителей наркотических средств. Аналогичные данные, полученные Amelie Daveluy et al. (2016), при исследовании профилей наркозависимых и характеристик ПАВ, употребляемых во французских колониях, таких как Полинезия, Новая Каледония, Гваделупа, Сен-Мартен, французская Гвиана, остров Реюньон, показали превалирование мужчин аддиктов до 81,7%. В то же время исследование Joanna Mazur (2016), проведенное в 2013–2014 годах на 1202-х польских студентах, показало, что самые сильные различия, связанные с полом, были найдены у потребителей конопли: 12,5% мальчиков употребляли растительные каннабиноиды и 8,3% девочек ( $p = 0,016$ ), по крайней мере один раз за последние 30 дней; однако курение табака, как минимум, однократно отмечали 20,5% мальчиков и 25,2% девочек ( $p=0,055$ ). Алкоголь потребляли,

как минимум, однажды 40,1% мальчиков и 41,5% девочек ( $p=0,631$ ). Причины таких результатов могут крыться в меньшей склонности к риску у представителей женского пола.

Результаты нашего анализа гендерной стратификации выборки, согласно временным интервалам, показаны на рисунке 14.

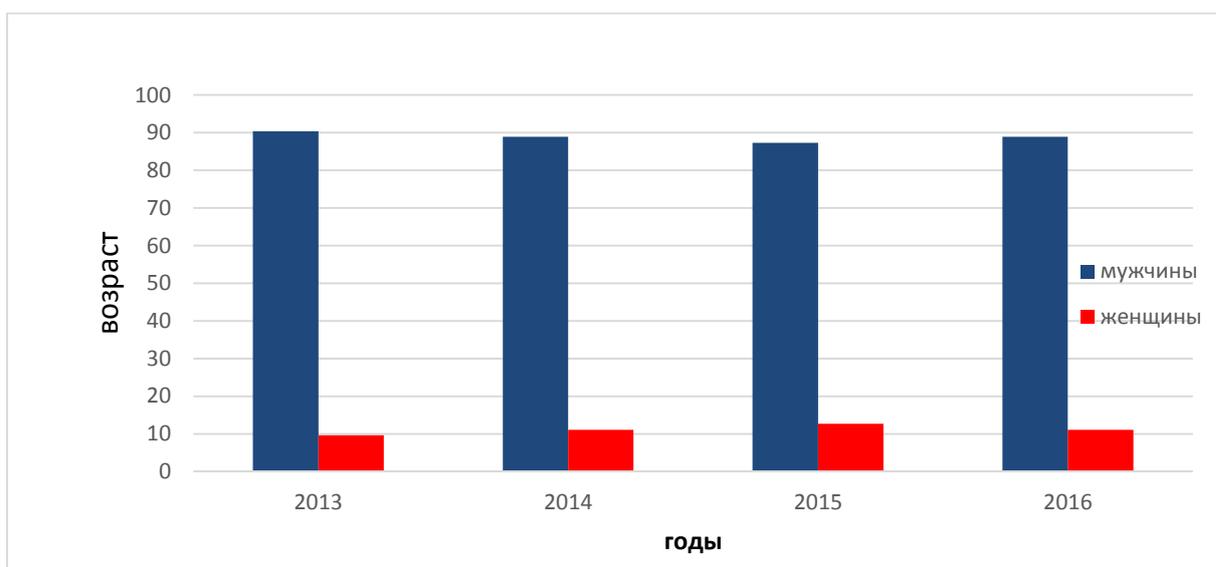


Рисунок 14. Динамика гендерного состава исследуемых за 2013-2016 годы

Далее из всех обследованных испытуемых нами были выделены те, кто потреблял наркотические средства, и разделены на три группы, в зависимости от типа принимаемых наркотических веществ. Данный анализ проводился для стратификации общей выборки, определения гендерных и возрастных особенностей потребления различных типов наркотических средств. Для каждой группы был определен средний возраст ее представителей. Более подробная информация представлена в таблице 10.

Средний возраст потребителей различных типов наркотиков в 2013–2016 гг.

Год	Параметры	Группа опия	Группа каннабиноидов	Синтетические наркотики
		X±σ (лет)		
2013	Мужчины	31,88±10,82	29,19±10,32	30,92±10,21
	Женщины	30,77±11,39	30,02±7,47	29,67±9,18
	Общее	30,95±10,65	29,06±10,04	30,99±10,12
2014	Мужчины	37,08 ±6,18	34,21±7,24	30,44±7,87
	Женщины	34,21±7,24	31,25±7,81	29,15±6,74
	Общее	36,01±5,91	30,25±7,41	30,32±7,10
2015	Мужчины	38,23±6,52	32,95±8,66	32,45±9,73
	Женщины	38,61±6,36	33,87±8,81	29,02±7,17
	Общее	38,29±6,54	32,87±8,65	32,61±9,61
2016	Мужчины	39,11 ±6,84	32,69±7,99	30,69±10,21
	Женщины	38±5,65	31,25±11,35	30,01±7,25
	Общее	38,20±5,54	32,79±7,81	30,36±7,49
За весь период	Мужчины	38,57±7,59	32,26±8,55	29,12±9,50
	Женщины	37,39±7,66	31,59±8,86	28,46±7,58
	Общее	38,20±5,54	32,79±7,81	28,36±7,49

Представленная информация свидетельствует, что средний возраст лиц, потребляющих синтетические наркотики, практически не изменился в период с 2013 по 2016 годы, в то время как для лиц, принимающих наркотические средства, относящиеся к группе опия, наблюдалось повышение среднего возраста, т. е. наблюдалось изменение целевой группы приема. Полученные

нами результаты согласуются с исследованием С.Л. German (2014), который показал, что типичными потребителями НПС являются молодые люди (средний возраст 25,1 лет) мужчины (77 %), тогда же как потребители наркотических средств группы опия, по мнению Maremmani A. G. I. et al. (2014), это взрослые люди возраста от 32 лет и более. Как показало наше исследование, молодых наркопотребителей группы опия становилось меньше с течением времени (средний общий возраст  $38,20 \pm 5,54$  в 2016-м против  $30,95 \pm 10,65$  в 2013-м, увеличение в 1,23 раза), что согласуется с данными литературного обзора. В группе потребителей каннабиноидов также наблюдалось увеличение среднего возраста потребителей, хотя оно и не было таким значительным (средний общий возраст  $29,06 \pm 10,04$  в 2013-м против  $32,79 \pm 7,81$  в 2016-м, увеличение в 1,12 раза). Нами было принято решение оценить долю биоматериала трех различных групп наркотиков среди всех исследованных образцов в 2013–2016 годах. Более подробная информация представлена в таблице 11.

Таблица 11

Доля наркопотребителей различных групп от общего количества обследованных индивидов в 2013–2016 годах.

Год	Группа опия	Группа каннабиноидов	Синтетические наркотики	Другие вещества (лекарственные средства и т.д.)
2013	16,50	8,70	46,73	28,07
2014	14,69	13,65	53,47	18,19
2015	10,75	12,39	55,96	19,9
2016	8,00	12,51	49,55	29,94

Было установлено, что в период с 2013 по 2016 год большая часть наркопотребителей принимала синтетические наркотики (около половины из числа обследованных), при этом значительного изменения их доли не происходило. Более чем в два раза (в процентном выражении) упало потребление наркотических средств группы опия – с 16,5% в 2013 году до 8% в 2016 году. Начиная с 2014 года, выросло потребление веществ группы каннабиноидов (против 8,7% в 2013 году) и составляло около 13 % с 2014 по 2016 годы. Данный факт может указывать на смещение предпочтений к потреблению веществ группы каннабиноидов, по сравнению с группой опиатов. На фоне этого отмечается относительно высокий рост синтетических «дизайнерских» наркотических средств и при этом общее количество детекций остается практически одинаковым за исследуемые четыре года. Аналогично, начиная с 2013 года, отмечалось поступательное снижение среднего количества потребителей группы опиоидов (с 0,176 человека на 1000 здоровых человек в 2013-м до 0,091 человека на 1000 человек в 2016-м, в 1,92 раза,  $p=0,001$ ). Для синтетических наркотиков и каннабиноидов наблюдалось циклическое изменение численности – увеличение и уменьшение. Однако среднее количество наркопотребителей группы каннабиноидов и синтетических наркотиков в 2016 году было больше, чем в 2013-м: для каннабиноидов – 0,092 на 1000 человек против 0,144 (увеличение в 1,54 раза( $p=0,001$ )), для синтетических наркотиков – 0,499 против 0,570 на 1000 человек (увеличение в 1,14 раза( $p=0,02$ )). Полученные данные отражают общую тенденцию перехода на употребление синтетических наркотических средств, среди которых преобладают вещества двух групп – синтетических каннабиноидов и синтетических катинонов (рис 15.).

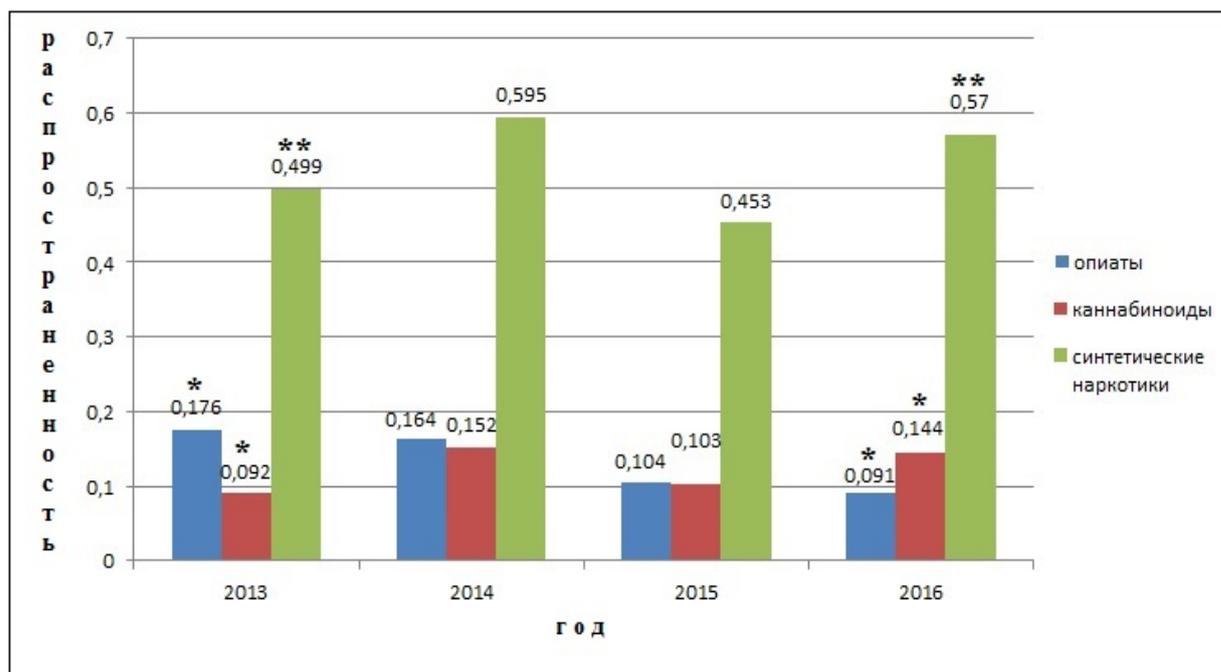


Рисунок 15. Средние значения уровня потребления различных групп наркотических средств в Республике Башкортостан в 2013–2016 годах (на 1000 человек).

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 ( $p=0,02$ )

Подобную динамику увеличения распространенности употребления синтетических «дизайнерских» наркотических средств в разных странах отражают доклады США (Управление Организации Объединенных Наций по наркотикам и преступности, 2011); Соединенного Королевства (Консультативный комитет Совет по злоупотреблению наркотиками, 2009); Новой Зеландии (2011) и Министерства здравоохранения Австралии (Therapeutical Goods Administration (TGA), 2012). Аналогичная ситуация по данным Feng L. Y. et al. (2016) была представлена в таких, географически смежных, странах, как Тайвань и Корея. Эти материалы были собраны через агентства по борьбе с наркотиками в обеих странах в период с 2006 по 2014 год, и было показано, что обе автономии столкнулись с проблемами незаконного использования НПС и замещения рынка классических

наркотических средств (далее – КНС). Далее нами было принято решение более детально рассмотреть каждую из трех групп наркотических средств (опиаты, каннабиноиды и синтетические наркотики).

### **6.1.1. Особенности потребления наркотических средств группы опиоидов в 2013–2016 годах**

Несмотря на факт замещения классических наркотических средств дизайнерскими наркотическими средствами, удельный вес опиоидов остается достаточно высоким. По-прежнему сохраняется сезонное (июнь – июль – август, цветение и созревание мака) повышение потребления кустарно выделенного опия [32]. Наркотические средства этой группы имеют выраженный высокий криминальный и социальный компонент [287, 516]. Так, например, в течение 2014 года в Соединенных Штатах Америки было зарегистрировано 47055 смертей от передозировки, что составляет увеличение в год на 6,5%: с 13,8 на 100 000 человек в 2013 году до 14,7 на 100 000 человек в 2014 году [405]. Согласно I. Kirtadze (2014), остается напряженной ситуация в постсоветской Грузии, где продолжается массовое злоупотребление препаратами групп опия, вероятно, поставляемых через Иран. В своем исследовании «Постсоветская Центральная Азия: резюме ситуации с наркотиками» Т. Zabransky et al. (2014) собрал и проанализировал данные о наркотиках, в рамках финансируемого ЕС проекта CADAP, в Казахстане, Кыргызстане, Таджикистане и Узбекистане и обнаружил крайне тяжелую ситуацию: резкое увеличение ПИН групп опиоидов и значительное ухудшение криминальной ситуации, вплоть до угрозы безопасности государства. При этом было отмечено, что основной траффик наркотиков идет с территории Республики Афганистан. Учитывая территориальную близость РБ к странам Центральной Азии, данный анализ мы считаем необходимым.

Нами определено, что, несмотря на тенденцию замещения КНС НПВ, удельный вес препаратов группы опиоидов остается достаточно высоким, с тенденцией к постепенному снижению употребления этих агентов, что можно увидеть на рисунке 16.



Рисунок 16. 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 (2013-2016).

Мы также решили оценить половой состав и возрастные особенности потребителей наркотических средств группы опиоя в 2013–2016 годах. Гендерный состав на протяжении всего периода с 2013 по 2016 годы 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 соответственно ( $p=0,001$ ) (рис. 17)



Рисунок 17. Гендерный состав в % потребителей наркотических средств группы опиоидов в 2013–2016 гг.

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

Смещение преобладающего возраста потребления стало происходить, начиная с 2014 года. 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 наблюдалось 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,  $p=0,001$ ). Наблюдалось увеличение доли наркопотребителей в возрасте 46–50 лет ( $6,26\%$  в 2016 году против  $4,58\%$  в 2013 году). Повышение доли людей этого возраста составило 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 раз, 10,8 раз 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,  $p=0,001$ ) что представлено нами на таблице 12. Таким образом, приведенные выше данные указывают на интенсивное «старение» наркопотребителей, отдающих предпочтение потреблению веществ группы опиатов, о чём свидетельствует повышение доли потребителей в возрасте старше 40 лет (рис 18).

Таблица 12

Гендерный состав и возрастные особенности потребителей наркотических средств группы опиоидов в 2013–2016 годах (средние значения).

Годы	Опиаты								
	Гендерный состав (X, %)		Возрастные особенности (X±σ)						
	Муж	Жен	16–20	21–25	26–30	31–35	36–40	41–45	46–50
<b>2013</b>	90,20±6,68	9,80±6,68	18,67±	16,27±	17,97±	<b>20,80±</b>	15,42±	6,29±	4,58±
			7,45	10,11	8,59	<b>6,31</b>	8,38	5,87	5,69
<b>2014</b>	84,46±7,93	15,54±	0,29±	1,25±	14,48±	<b>36,63±</b>	27,47±	15,24±	4,63±
		7,93	0,42	1,47	3,45	<b>11,86</b>	7,89	6,55	3,82
<b>2015</b>	88,64±10,75	11,36±	0	0	5,02±4,87	<b>36,80±</b>	34,86±	17,99±	5,31±7,
		10,75				<b>26,74</b>	22,41	13,11	49
<b>2016</b>	89,22±	10,77±	0,67±	1,51±	8,96±	<b>30,46±</b>	32,40±	19,71±	6,26±
	13,27	13,27	1,28	2,18	13,69	<b>18,58</b>	15,85	11,11	7,16

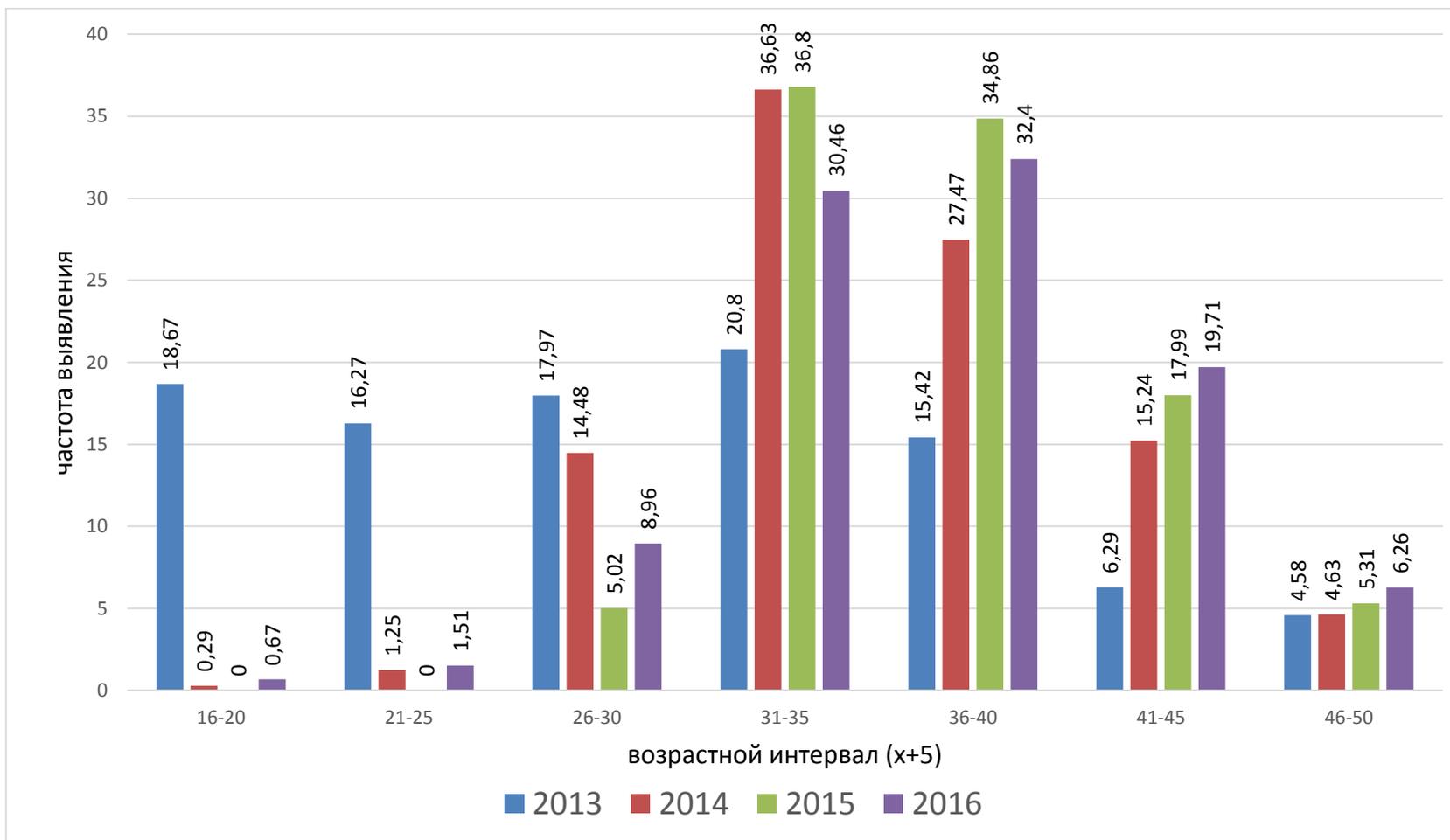


Рисунок 18. Возрастные особенности потребителей наркотических средств групп опиоидов в 2013-2016 гг.

### 6.1.2. Особенности потребления наркотических средств группы каннабиноидов в 2013–2016 годах

Также остается напряженной мировая ситуация с природными каннабиноидами. Употребление марихуаны, по мнению А.Л. Уракова (2014), всегда доминировало и являлась элементом молодежной субкультуры. В ранее отмеченном докладе Zabransky et al. (2014) было показано, что продукты растительного каннабиса составляют до 90% всех изъятий. В то же время, R. Jessor (2017) отмечает значительное снижение потребления марихуаны современными подростками стран Европы, Америки и Канады, причины которого он видит в значительных трудностях культивирования и доставки растения и повышении качества работы криминальной полиции этих стран. Однако Al-Motarreb et al. (2016) описывают рост популярности продуктов растительного каннабиса в мусульманских регионах Среднего Востока и Арабских Эмиратах, связывая данный факт с напряженной геополитической ситуацией в указанных регионах, разгулом криминала и военными действиями, при которых синтез НПС затруднен и экономически не целесообразен. Нами было принято целесообразным отследить динамику выявления веществ группы каннабиноидов за последние четыре года на территории Республики Башкортостан в биологических средах испытуемых (рис. 19, 20, 21) (табл. 13).



Рисунок 19. Динамика выявления средств группы каннабиноидов в 2013–2016 годах

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

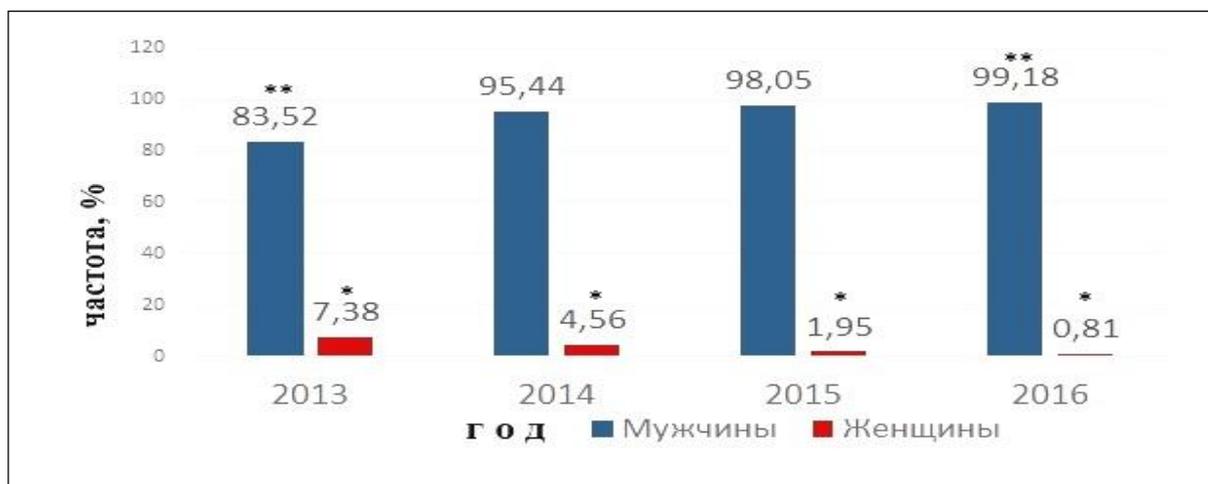


Рисунок 20. Гендерный состав в % потребителей наркотических средств группы каннабиноидов в 2013–2016 гг. (средние значения).

Примечание: \* – обозначена достоверность большей частоты встречаемости мужчин, чем женщин ( $p=0,001$ );

\*\* – показано достоверное увеличение доли мужчин-потребителей каннабиноидов в 2016 году по сравнению с 2013 г ( $p=0,016$ )

Таблица 13

Гендерный состав и возрастные особенности потребителей наркотических средств группы каннабиноидов в 2013–2016 годах.

Район РБ	Каннабиноиды								
	Гендерный состав (X, %)		Возрастные особенности (X±σ)						
	Муж	Жен	16-20	21-25	26-30	31-35	36-40	41-45	46-50
<b>2013</b>	83,52± 25,53	7,38±6,39	18,26±8, 09	22,08±10, 28	<b>21,07±</b> <b>12,30</b>	<b>18,35±</b> <b>9,84</b>	12,48±7,38	6,14±5,39	1,59± 3,99
<b>2014</b>	95,44± 5,98	4,56± 5,98	11,81± 10,53	19,32± 5,59	<b>22,85±</b> <b>9,47</b>	<b>24,84±</b> <b>6,11</b>	14,05± 9,77	6,09± 3,81	1,03± 2,02
<b>2015</b>	98,05± 2,21	1,95± 2,23	8,30± 7,93	11,80± 7,08	<b>26,53±</b> <b>10,86</b>	<b>30,29±</b> <b>11,20</b>	15,28± 10,31	7,94±8,67	1,44± 2,03
<b>2016</b>	99,18±1,70	0,81±1,70	6,28± 5,59	15,91± 7,35	<b>20,43±</b> <b>8,43</b>	<b>24,52±</b> <b>6,25</b>	19,36±7,18	9,08±6,44	4,38± 4,02

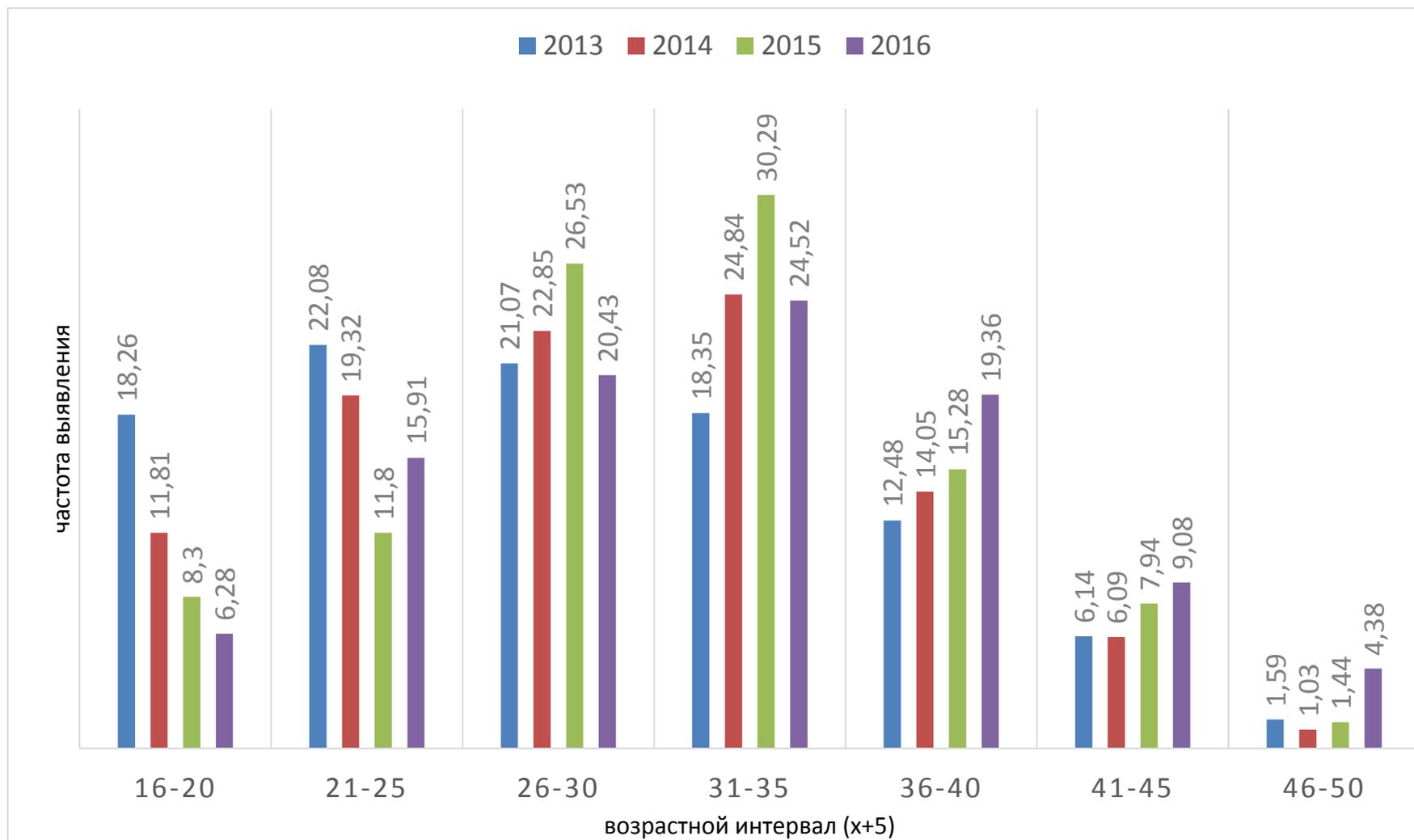


Рисунок 21. Возрастные особенности потребителей наркотических средств групп каннабиноидов в 2013-2016 гг.

### 6.1.3. Особенности потребления синтетических наркотических средств в 2013–2016 годах

Наиболее интересные результаты нами были обнаружены при анализе потребителей НПС. Следует отметить, что эпидемиологические сведения о степени проникновения ДН, включая синтетические катиноны в общей популяции, в большинстве мировых стран остаются на сегодняшний день фрагментарными и ограниченными. Распространенность потребления НПС среди взрослого населения составляет 1% или менее [515]. К 2010 году мефедрон был третьим по степени распространения наркотиком в Великобритании. В течение 2013 года 81 НПС, в том числе семь синтетических катинонов, было включено в отчет EU-EWS одним из государств-членов союза [515]. Во Франции MDPV и 4-MEC вошли в число десяти самых покупаемых наркотических веществ в нелегальных интернет-магазинах в течение 2010–2011 годов [141]. Сеть предупреждения злоупотребления наркотическими веществами (DAWN) сообщает, что 22904 случая обращений за скорой медицинской помощью в 2011 году в странах ЕС были связаны с употреблением «солей для ванн» [203]. Пять процентов европейцев в возрасте от 18-ти до 25-ти лет, заявили о том, что хотя бы однажды, но пробовали ДН [266, 308, 535]. В национальном опросе за 2010 год 0,7% испанских студентов заявили о хотя бы однократной пробе «легальных наркотиков», а 0,4% отметили употребление мефедрона [308]. В 2014 году до 20% жителей Великобритании в возрасте от 14-ти до 20-ти лет сообщили об употреблении СК [189]. Эпидемиологическая картина распространения синтетических каннабиноидов практически идентична эпидемиологии СК. Оценка уровня распространения синтетических каннабиноидов на сегодняшний момент не проводилась. В то же время, согласно докладу В.П. Иванова (2014), председателя государственной антинаркотической комиссии, РБ входит в тройку ведущих регионов России по распространенности «спайсов», которая приняла характер эпидемии. Согласно данным Ю.В. Зобнина (2015), на конец 2014 года в Российской Федерации было отмечено

более семисот отравлений «спайсами», из них не менее двадцати пяти летальных. В 2012 году, по данным Global Drug Survey, до 5% посетителей баров и клубов Соединенного Королевства сообщали и приеме синтетических каннабиноидов [189]. По данным исследования Baransel Isir A. et al (2014), проведенного в Турции, уровень распространения синтетических каннабиноидов среди подростков от 14-ти до 18-ти лет, чрезвычайно низок и составляет 1,4 процента. По данным анонимного социологического опроса учащихся школ в возрасте от 15-ти до 18-ти лет в Германии, проведенного в 2013 году, уровень распространения дизайнерских каннабомиметиков составил 5%. В 2014 году на территории США уровень распространения синтетических каннабиноидов среди молодежи в возрасте от 17-ти до 18-ти лет, составил 5,8% [515]. Наиболее интересные результаты нами были обнаружены при анализе потребителей новых синтетических наркотических веществ (рис. 22). Следует отметить, что эпидемиологические сведения о степени проникновения ДН, включая синтетические катионы в общей популяции, в большинстве мировых стран остаются на сегодняшний день фрагментарными и ограниченными.



Рисунок 22. Динамика выявления новых синтетических наркотических средств в 2013–2016 годах

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

Было установлено, что средняя доля мужчин-потребителей синтетических наркотиков за 2013–2016 гг. составила 90,64%, а женщин – 9,36%. Таким образом, количество мужчин превышало количество женщин в 9,68 раза ( $p=0,001$ ) (рис. 23).

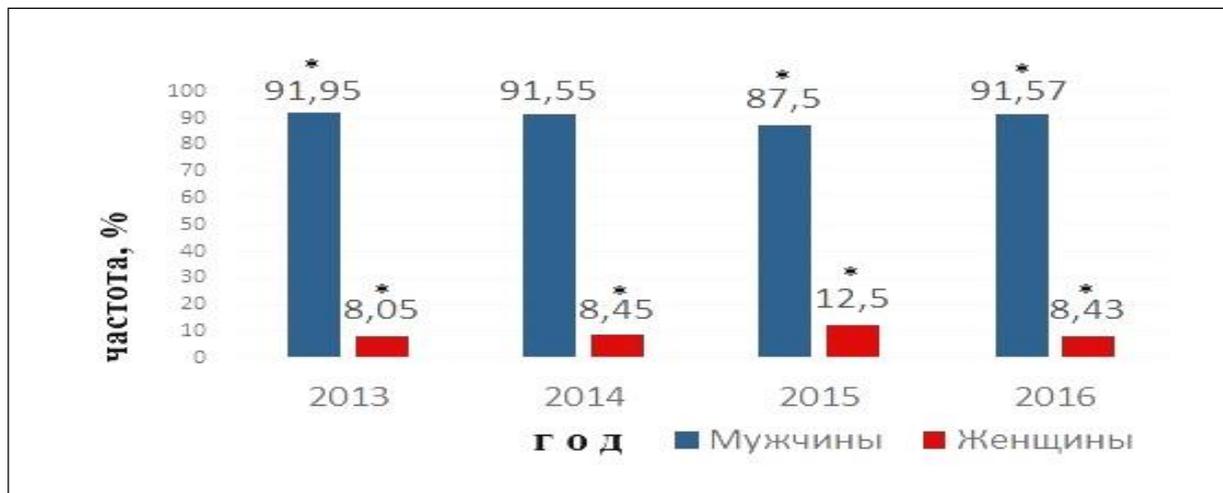


Рисунок 23. Гендерный состав в % потребителей синтетических «дизайнерских» наркотических средств в 2013–2016 гг. (средние значения).

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 годах 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) (рис. 24). Если в 2013 году 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  $p=0,01$ )) (Таблица 14).

Таблица 14

Гендерный состав и возрастные особенности потребителей синтетических наркотических средств в 2013–2016 годах

Район РБ	Синтетические наркотики								
	Гендерный состав (%)		Возрастные особенности						
	Муж	Жен	X ±σ						
		16-20	21-25	26-30	31-35	36-40	41-45	46-50	
<b>2013</b>	91,95±3,72	8,05±3,72	26,04±	23,47±	22,51±	15,62±	10,94±	0,88±	0,54±
			9,65	4,79	3,15	6,29	5,58	1,72	0,85
<b>2014</b>	91,55±2,05	8,45±2,05	12,52	14,99±	24,58	25,54	15,01	4,77	2,60
			±6,42	6,14	±5,49	±8,00	±5,80	±1,98	±1,18
<b>2015</b>	87,50±6,50	12,50±6,50	5,85±	16,39±5,	24,57±2,9	22,62±5,	13,94±2,17	9,57±	7,05±
			4,07	45	8	45		7,15	6,04
<b>2016</b>	91,57±2,64	8,43±2,64	11,14±	16,96±	24,12±	20,35±	17,08±	8,52±3,33	1,22±1
			7,11	4,03	3,07	4,37	2,51		

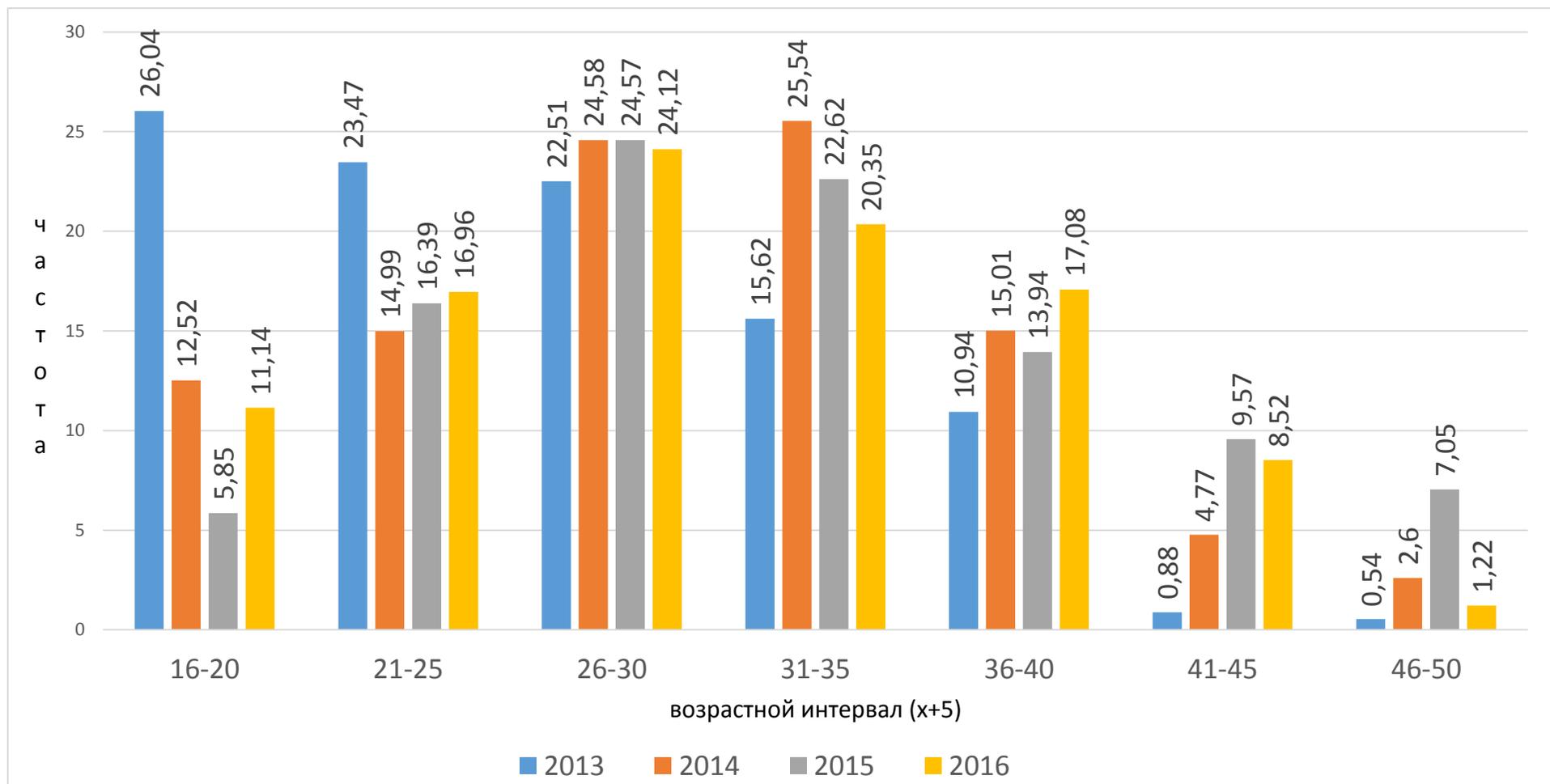


Рисунок 24. Возрастные особенности потребителей синтетических «дизайнерских» наркотических средств в 2013–2016 годах

Доля 26–30-летних потребителей синтетических наркотических средств осталась практически неизменной, а вот 31–35 летних – увеличилась: с 15,62% в 2013 году до 20,35% в 2016 году (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 году, которое почти нивелировалось в 2016 г.

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

Мы также провели более детальный анализ потребления наиболее популярных синтетических наркотиков. Он показал преобладание следующих видов наркотических средств:  $\alpha$ -PVP, AB-CHMINACA, AB-FUBINACA, ADB-PINACA-F (и ее метаболиты), PB-22F. Условно их можно разделить на три большие группы: синтетические катиноны ( $\alpha$ PVP, MDPV), синтетические индазольные каннабомиметики (AB-CHMINACA, AB-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 гг. был наркотик группы СК: альфа-пирролидинавалерофенон ( $\alpha$ -PVP). Мы изучили динамику выявления этого синтетического наркотика в биологических средах освидетельствуемых на территории Республики Башкортостан в период с 2013 по 2016 г. Результаты анализ представлены на рисунке 25.

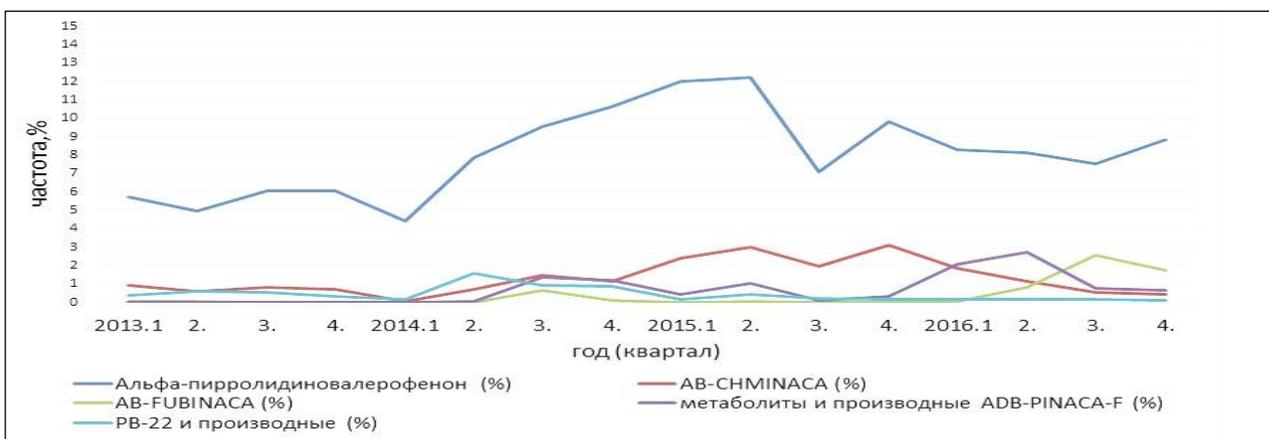


Рисунок 25. Выявление НСН в 2013–2016 гг.

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-пирролидиновалерофенона (a-PVP). Диаграмма показывает, что употребление a-PVP в третьих кварталах 2015–2016 гг. 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 AB-CHMINACA, относительно мало токсичный индазольный каннабимиметик. Исходя из данных, представленных на рисунке 25, видно, что пик выявления пришелся на второй и четвертый кварталы 2015 года. Другим распространенным на территории Республики Башкортостан является каннабимиметик AB-Fubinasa, более токсичный, чем AB-CHMINACA.

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

Еще более токсичными для потребителей является 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. Динамика выявления показывает значительное увеличение выявления ADB-PINACA-F и его производных, начиная со второго квартала 2014 г. Пик выявления пришелся на второй квартал 2016 г., потом пошел на убыль. Также замечено, что выявление данного вида каннабимиметиков снижалось в третьем квартале как 2015, так и 2016 гг.

Один из немногих индольных каннабимиметиков, до сих пор активно выявляемых на территории Республики Башкортостан, – РВ-22, а также его фторированное производное РВ-22F. На рисунке 25 показана динамика выявления этого типа спайсов в 2013–2016 гг. Данные, представленные на графике, демонстрируют резкое увеличение обнаружения РВ-22 и его производных во втором квартале 2014 года и дальнейший его спад до начала 2015 г. Во втором квартале 2015 года было небольшое увеличение его выявления и 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 происходит повышение частоты потребления новых синтетических наркотических средств. Вместе с тем наблюдается снижение потребления наркотических средств группы опиоидов. Как показало наше исследование, молодых наркопотребителей опиоидов становилось меньше с течением времени (средний общий возраст  $38,20 \pm 5,54$  в 2016 г. против  $30,95 \pm 10,65$  в 2013 г., увеличение в 1,23 раза,  $p=0,01$ ). В группе потребителей каннабиноидов также наблюдалось увеличение среднего возраста потребителей, хотя оно и не было таким значительным (средний общий возраст  $29,06 \pm 10,04$  в 2013 г. против  $32,79 \pm 7,81$  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 гг., в то время как для принимающих наркотические средства, относящиеся к группе опиоидов, наблюдалось повышение среднего возраста, т.е. наблюдалось изменение целевой группы приема. Итоговый возрастной анализ особенностей потребителей наркотических веществ показал:

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

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

Мы установили, что среди выявленных синтетических наркотических средств в период с 2013 по 2016 гг. на территории Республики Башкортостан преобладал синтетический катинон альфа-пирролидиновалерофенон ( $\alpha$ -PVP).

## **6.2. Клинические проявления поведенческих и психических нарушений, связанных с потреблением синтетических катинонов без других медицинских осложнений**

У каждого из обследованных больных был проведен комплекс наблюдательных клинических исследований особенностей симптомов интоксикации и формирования зависимости от СК.

Использовались стандартные диагностические критерии, учитываемые при подтверждении болезни, согласно МКБ-10:

1. Сочетание физиологических, поведенческих и когнитивных явлений, при которых употребление психоактивного вещества или класса веществ занимает в системе ценностей больного ведущее место.

2. Диагноз зависимости может быть поставлен только при наличии трех или более нижеперечисленных симптомов в течение некоторого времени за предыдущий год:

- сильная (иногда непреодолимая) потребность принять психоактивное вещество;
- нарушение способности контролировать длительность приема и дозировку вещества;
- физиологическое состояние отмены, характерное для данного вещества, когда прием вещества был прекращен или значительно снижен;
- использование другого вещества для облегчения или избегания синдрома отмены;
- признаки толерантности, такие, как повышение дозы вещества для достижения эффекта, который достигался раньше меньшей дозой;
- прогрессирующее забвение других интересов и удовольствий, кроме употребления вещества;
- все больше времени посвящается добыванию, приему и восстановлению после приема вещества;
- продолжение приема вещества, несмотря на негативные последствия (при осознании связи между приемом и последствиями).

Нами была определена частота определения вышеприведенных **симптомов** в выборке зависимых от синтетических катинонов и описаны особенности интоксикации синтетическими катинонами. Исследования, посвященные изучению механизмов токсичности и действия синтетических катинонов на организм человека, довольно немногочисленны, и разрозненные [523, 561].

### **6.2.1. Клинические проявления поведенческих и психических нарушений, связанных с интоксикацией синтетическими катинонами**

Основной способ употребления СК является ингаляционный у 172 (94,5%) исследованных, парентеральный внутривенный – 9 (5%) и ректальный - 1 (0,5%). Большинство пациентов отметили начало интоксикации непосредственно вслед за употреблением СК в течении первой минуты, вне зависимости от пути введения. При этом средняя продолжительность интоксикации в первый месяц употребления составляла 3,86 ( $\pm 0,89$ ) часа, на второй месяц - 2,14 ( $\pm 0,76$ ) часа и на третий - 1,42 ( $\pm 0,42$ ) часа, четвертый и далее 1,01 ( $\pm 0,2$ ) часа.

В ходе клинического интервьюирования были отмечены наличие физических и поведенческих эффектов при употреблении «солей для ванн». У подавляющего числа обследованных больных 178 (97,8%) обнаружено наличие физических эффектов организма в ответ на интоксикацию наркотическими веществами группы катинонов. Клинические проявления интоксикации СК характеризуются физическими и психическими расстройствами. Среди физических расстройств нами были описаны: тахикардия (85,7%), кожный зуд (78%), головокружение (78%), резь в глазах (75,3%), слюнотечение (69,8%), икота (67%), потливость (61%), чувство дурноты (57%); тошнота (52,8%), рвота (29%), что в целом подтверждается сторонними исследователями [10, 291, 298, 308] (рис. 26).

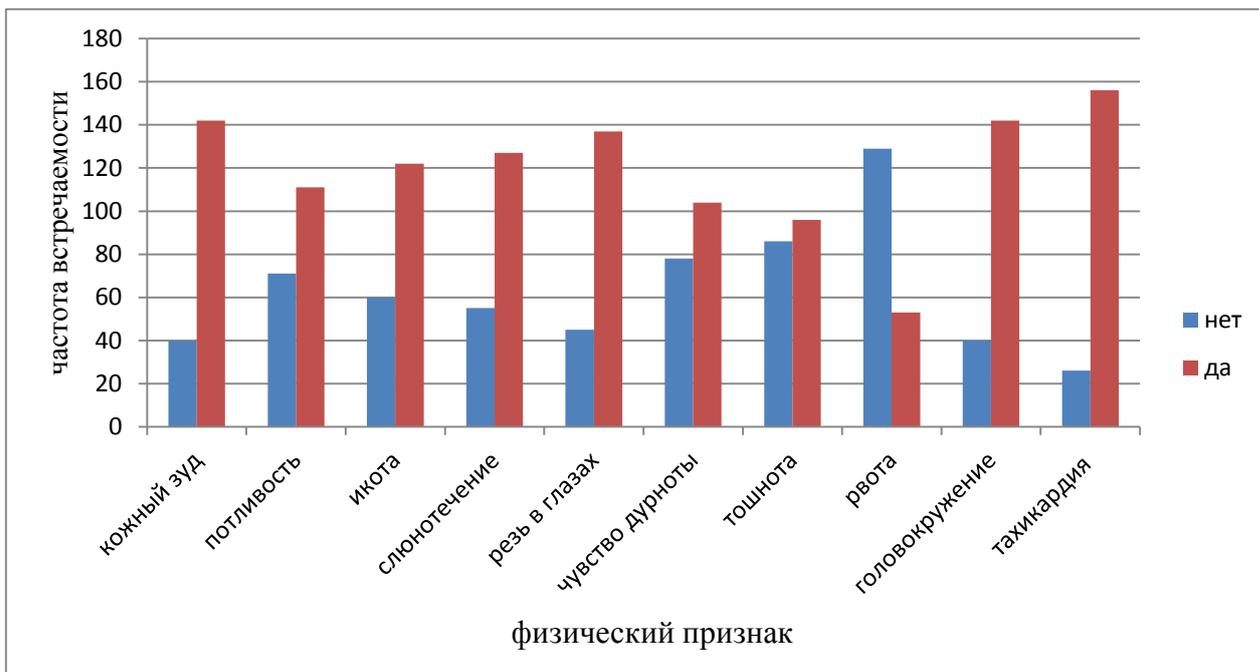


Рисунок 26. Частота обнаружения негативных физических эффектов при интоксикации СК

Примечание. Результаты получены при заполнении ответов анкеты. Обследуемый мог ответить на вопрос в утвердительной или отрицательной форме.

Наркотическое опьянение - состояние изменения сознания вследствие употребления наркотических средств. В общности, синдром наркотического опьянения сформирован из объективного симптомокомплекса, включающего в себя психические и физические симптомы, динамично меняющиеся в различные фазы интоксикации. Характеристика психических эффектов, возникающих при интоксикации СК, была получена при клиническом интервьюировании исследуемого. Проанализировав полученные ответы респондентов, зависимых от СК, заданных в свободной форме, мы отметили, что наибольшее количество зависимых от СК показали, что ведущими клиническими проявлениями интоксикации СК являются субъективное ускорение мышления у подавляющего большинства исследуемых (98%), резкая эмоциональная лабильность (87%) и субъективное чувство отставания мысли от эмоций (74%). Подавляющее большинство зависимых от СК (81,3%)

отметили повышение сексуальной активности на фоне интоксикации с постепенным снижением ее по мере нарастания зависимости.

Самым частым психическим эффектом интоксикации СК является субъективное ускорение мышления [429]. Ввиду затрудненности экспериментов на людях, клинические эффекты токсических веществ зачастую определяются на животных. Так, например, было показано, что СК в различных концентрациях влияет на локомоторное поведение у животных. При введении СК per os крысам линии Sprague-Dawley (15 мг / кг), было описано значительное повышение активности, в том числе и агрессивное поведение [161]. Было отмечено, также, повышение обучаемости у крысамцов линии Sprague-Dawley с систематическим насильственным (в отсутствие выбора) приемом СК, по сравнению с крысами той же линии, но без приема СК [263]. У взрослых самцов крыс линии Lister, получавших мефедрон в разных дозах (1,4 или 10 мг / кг) и МДМА (10 мг / кг) в течение двух последовательных дней в неделю на протяжении трех недель в виде одной инъекции в день, были отмечены резкое повышение локомоторной активности, активизация поискового поведения, повышение условного эмоционального отклика и подавление реакции акустического испуга в течение трех часов после инъекции [384]. Нами было показано, что ускорение мышления статистически чаще встречается в состоянии интоксикации СК (табл. 15).

Таблица 15

Особенности субъективного восприятия изменения скорости мышления в интоксикации СК

Признак	Абс. №	Да	%	Нет	%
Ощущение ускорения мышления в период интоксикации	182	125*	68,6	57	31,4

Ощущение ускорение мышления в период абстиненции	182	10	5,5	172	94,5
Ощущение ускорение мышления вне длительного употребления	182	29	16	153	84

Примечание: статистическая значимость различий между группами: \* –  $p \leq 0,001$  (дисперсионный анализ).

Таким образом, было показано, что на фоне интоксикации у значительного числа зависимых от СК отмечалось субъективное ощущение ускорения мышления. В процессе исследования ряд больных отметили резкую эмоциональную лабильность и субъективное чувство отставания мысли от эмоций (табл. 16).

Таблица 16

Эмоциональная лабильность в интоксикации СК.

Признак	Абс. №	да	%	нет	%
в период интоксикации	182	71*	39	111	61
в период абстиненции	182	45	24,7	137	75,3
вне употребления	182	22	12	160	88

Примечание: статистическая значимость различий между группами: \* –  $p \leq 0,05$  (дисперсионный анализ).

В исследованиях Schindler C. W et al. (2016) было показано резкое увеличение половой активности крыс при инъекции MDPV (0,03 мг / кг), продолжительностью до получаса, однако при систематическом введении того же наркотического средства активность снижалась после 17–22 инъекций [475]. Исследование поведения обезьян при введении кокаина, амфетамина и катинона показало, что на фоне инъекции СК происходило возрастание

частоты спонтанных половых контактов [492]. Центр аддиктивного контроля Парижа, госпиталь Мармоттана, описывает основную цель использования катинонов как увеличение сексуального желания, задержки оргазма и снижение сексуального торможения [141]. В нашем исследовании подавляющее большинство опрошенных, зависимых от СК, – 148 (81,3%) отметили повышение сексуальной активности, по сравнению с 34 (18,7%) не отметившими данный факт. Также в ряде исследований была показана возможность изменения и контроля за галлюцинаторными проявлениями усилием воли. В нашем исследовании отметили возможность усилием воли изменить ход своих мыслей в период интоксикации СК – 66 (37,3%) и не отметили подобный феномен – 114 (62,6%) исследуемых.

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

По спектру аффективных нарушений зависимых от СК в фазу интоксикации нами получены следующие результаты: чувство наслаждения – 112 (61,5%), повышение работоспособности – 102 (56%); ощущение физического комфорта – 91 (50%); ощущение блаженства – 88 (48,4%); ощущение просветления мышления – 83 (45,6%); переживание ужаса и страха – 83 (45,6%); страх преследования – 74 (40,6%); ощущение умения / желания летать – 51 (28%); мистические и религиозные переживания – 21 (11%), что отражено на рисунке 27.

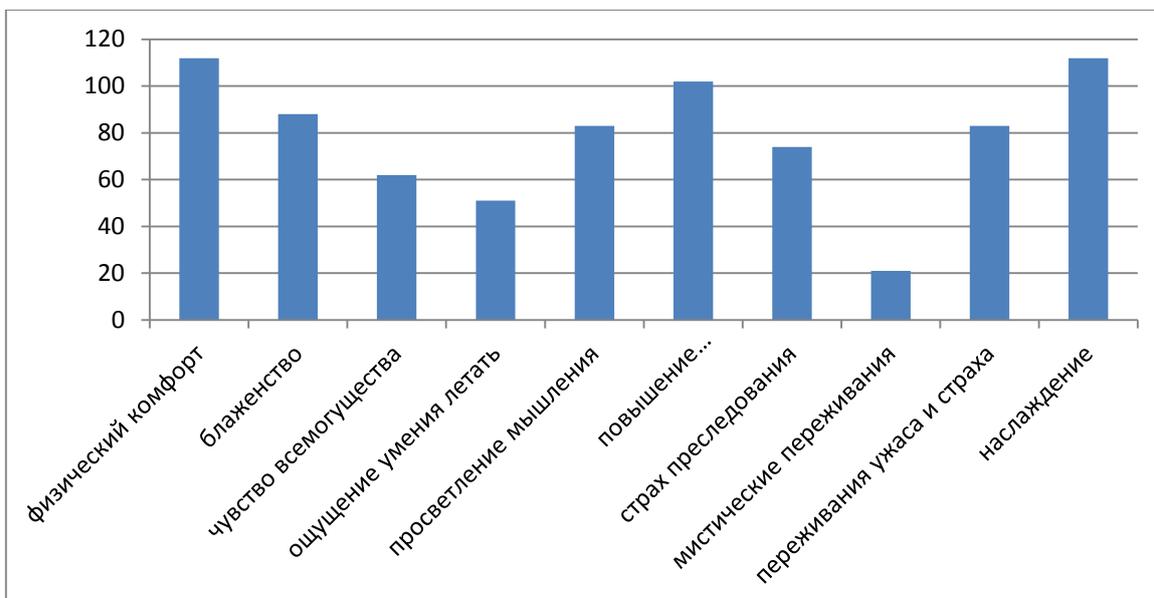


Рисунок 27. Анализ частот субъективных психических ощущений на фоне интоксикации СК

Примечание. Результаты получены при самостоятельном заполнении анкеты пациентом. Методика заполнения – свободные ответы (учитывались первые три, в случае их большего числа).

Следует учитывать, что рассказ каждого наркотизирующегося может меняться в соответствии с конъюнктурой ситуации: пациент может как агравировать, так и симулировать переживания, и ответ каждого исследуемого, скорее всего, не полон и не объективен. Соответственно, для исследования субъективной части наркотических переживаний, которые характерны для разных видов наркотиков, необходимо провести относительно большое число подобных исследований. Один из ведущих симптомов наркотического опьянения, как было отмечено ранее - эйфория, определяющий фундамент наркомании. Согласно А.С. Тиганову (2004), это – субъективные, положительно окрашенные переживания от воздействия, употребляемого ПАВ. В наркологии термин «эйфория» обозначается как неестественное повышенное беспечное настроение, которое сопровождается благодушием и некритичной оценкой состояния [297]. Следует отметить, что проявления эйфории при потреблении СК могут варьировать в зависимости от типа вещества, типа личности и т.д.

### *Клинический случай №1.*

*В своих исследованиях мы отмечали, что многие пациенты, которые начинали прием наркотических средств нового поколения и продолжают наркотизацию более двух-трех лет, в настоящий момент находятся во второй стадии заболевания, одним из отличительных признаков которого является «рост толерантности» и достижения «плато толерантности» [9]. Следовательно, наркопотребители, использующие в основном ингаляционный метод введения, начинают увеличивать дозировку или частоту приема (ингаляций) или переходят на парентеральные (внутривенные) приемы наркотических средств [5]. Кроме этого, следует отметить повреждения дыхательных путей, легочного сурфактанта и альвеолярной ткани, вследствие длительного воздействия химического, механического и температурного травмирующего фактора [9]. Соответственно происходит изменение клинической картины, в сторону утяжеления, сопровождающееся необходимостью коррекции диагностических, прогностических и терапевтических мероприятий.*

*Клинический случай: Пациент 1990 года рождения (25 лет). Житель города Уфы. Был госпитализирован в 1 стационарное отделение Республиканского наркологического диспансера №1 Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, самостоятельно, по направлению выданным амбулаторной службой.*

*Анамнез: Наследственность нервно-психическими заболеваниямиотягощена алкоголизмом по линии отца. Единственный ребенок в семье. Беременность и роды протекали без осложнений. В возрасте 9 месяцев перенес серозный менингит, последствием которого были эпизодические тонико-клонические судороги до 4-летнего возраста. Рос и развивался соответственно возрасту. Детский сад посещал. В школу пошел с 6-ти лет. Со слов, учился отлично до 5-го класса, отношения в классе были доброжелательные. Проживал в частном доме, с удобствами на улице. Мать*

эпизодически проживала с разными мужчинами, отношений с которыми, не помнит. В 9-летнем возрасте перенес ДТП – сбила машина по дороге из школы, в результате чего был госпитализирован с переломами, получил черепно-мозговую травму (на учете у невролога не состоит). По этой же причине, дважды перенес операцию, под общим наркозом, на тазовые кости, с промежутком в год. В 11-летнем возрасте проводилась аппендэктомия, под общим наркозом. В возрасте 12 лет потерял мать: погибла на пожаре, со слов пациента, в результате употребления алкоголя с очередным сожителем. После смерти матери переехал к родителям матери в благоустроенную квартиру, в связи с чем, пришлось сменить школу. В новой школе, расположенной в центре города, отношения с классом не заладились, одноклассники стали задирать и обижать, при этом школьную программу не усваивал, эпизодически прогуливал занятия. Начал бродяжничать, попробовал курить, был поставлен на учет в комиссии по делам несовершеннолетних (КДН), где неоднократно разбирался в связи с кражами, бродяжничеством. С 14-ти лет стал использовать клей «Момент», пары бензина. Был поставлен на наркологический учет с диагнозом «Употребление летучих растворителей». Про опыт употребления рассказывает позитивно, со слов употреблял «от одиночества», в момент употребления наблюдал красочные галлюцинации, не было чувства одиночества и ненужности. Окончил 9 классов, затем поступил в колледж по специальности «Мастер технического обслуживания». Через год обучения, был отчислен за пропуски. Проживает с бабушкой, дедушка умер от инфаркта, после его смерти «почувствовал абсолютную свободу». С 15-ти лет стал употреблять алкоголь, преимущественно пиво и вино.

Анамнез заболевания: Впервые употребил наркотическое средство в 17-летнем возрасте – анашу, посредством курения. Основным мотивом первого употребления называет любопытство. Ощущения, при этом, не помнит. Далее употребление марихуаны носило кратность 3-4 раза в месяц, в течение

5-6 лет. В этот период было три-четыре пробы героина, ингаляционно, 1 раз парентерально. Со слов, ощущения не понравились, присутствовала выраженная тошнота, вялость, отсутствие каких-либо положительных эффектов. С 22-х лет (2012 год) присоединилось ингаляционное употребление «солей», вплоть до ежедневного приема. Впервые попробовал курить синтетический наркотик «соль», предложил дилер, так как марихуану, со слов, стало «не достать». Ощущения при пробе сразу понравились: ощутил чувство радости, «прилив сил, эротическое возбуждение», «хотелось общаться, двигаться». При этом отмечал усиление сухости во рту, потоотделения, нечеткое зрение, сердцебиение, слабое головокружение. Такие переживания длились несколько часов. Ночь провел без сна, наутро резко снизилось настроение и пропал аппетит, не мог «ничего делать». Со слов, состояние стабилизировалось только через сутки. Вначале, при употреблении наркотика ощущал подобный прилив сил и энергии, отмечал отсутствие желания сна, также исчезал голод. Стал употреблять наркотическое средство для получения сексуальной энергии и переживаний. Через год присоединились нарастающие поражения дыхательной системы. Прекращение приема наркотического средства сопровождалось астено-депрессивным синдромом. По мере увеличения дозы наркотического средства возникли галлюцинаторно-параноидные состояния. Больного стали посещать мысли, что его пытаются отравить и по этой причине «за ним периодически начинают следить различные люди». Привычная доза наркотического средства «соли» уже не помогала, тип употребления стал ежедневный, в это же время попал под следствие по статье 228.1 УК РФ. Первый опыт длительного употребления описывает: «проснулся, наверное, после трехдневного, уже потребления, головы нет, тела нет, осталось в пакетиках по краешку, на «раз точно не хватало». Со слов, водой из крана (5-7 мл)

*промыл пакетики и этот раствор пытался ввести в вену. Не помнит, получилось или нет, так как, со слов, «очнулся в отделении токсикореанимации». После выписки психотропные вещества не употреблял не больше месяца. Затем вновь стал употреблять эпизодически ингаляционно, с февраля перешел на внутривенное употребление. Причины перехода на парентеральное введение рост толерантности и снижение финансового статуса. При парентеральном употреблении отмечает: наплыв выраженных интенсивных ощущений, при этом, практически при введении, «на игле», следовал резкий выдох, иногда отмечал даже небольшой вскрик, появился «какой-то вкус во рту – как будто пластмасса жженная или солярка», очень выраженное сердцебиение, «резко становилось хорошо», потом возникло «сильное сексуальное возбуждение». Переживания аналогичны таковым, как при курении, но при этом были значительно ярче, и эмоционально окрашеннее. Однако при этом отмечал сокращение периода возбуждения, соответственно употребление дошло до 4-7 раз в сутки. Попытки «покурить» уже не приносили облегчения, в связи с чем пациент полностью перешел на внутривенный прием наркотического средства. За три месяца приема «соли» похудел на 11 килограмм. Последний прием наркотика – в ночь перед поступлением.*

*При осмотре: сознание не нарушено. Контакт доступен. Правильно ориентирован в собственной личности, времени, месте нахождения. При этом истощен, астенизирован, неопрятен. Во время осмотра старается лечь на кушетку, перестает говорить или переходит на шепот. Реагирует только на громкий голос. Периодически перебирает одежду, подтягивает брюки, расстегивает / застегивает пуговицы. Во время разговора меняется фон настроения, становится вспыльчивым, однако тут же успокаивается, расслабляется. На вопросы отвечает односложно, после побуждения, но, в*

основном, по существу, после значительной паузы. Требуется постоянная вербальная стимуляция. В паузах во время опроса монотонно повторяет «что я тут делаю... что я тут делаю». Словарный запас достаточный. Себя характеризует спокойным, адекватным. На момент осмотра психопродуктивной симптоматики, бредовых идей не обнаруживает. Пробы на скрытые галлюцинации отрицательны. Суицидальные тенденции не обнаруживает. Внимание привлекаемое, легко истощается при возрастающих нагрузках. Тест по Крепелину выполняет с ошибками. Мышление в замедленном темпе. Запас школьных знаний невысокий. Запас общежитейских знаний достаточный. В суждениях поверхностен. Сосредоточен на своих переживаниях. Заявляет, что очень хочет потребить наркотик, но «он его не «берет», доколотся уже...».

Диагноз: F.15.242 F15.3 Синдром зависимости от стимуляторов средней степени тяжести, фаза обострения. Абстинентный синдром средней степени тяжести.

Получал инфузионную терапию, транквилизаторы, метаболиты, гепатопротекторы, витаминотерапию. Назначены консультации узких специалистов. В отделении, после поступления, находился в пределах постели, сон поверхностный, слегка возбужден, ночью спал, был астенизирован. В редкие пробуждения и на обходах жаловался на «некоторую тревожность», «шевеления внутри тела», просил, наконец, выключить «это шоу, знаю, что снимают Дом-2, но я отказываюсь», высказывал идеи, которые объяснить был не в состоянии. За 4 дня стационарного лечения состояние значительно улучшилось, сон нормализовался, настроение значительно улучшилось. Сохранялась только незначительная астеническая симптоматика. С интересом принимал лечение, просил назначить внутривенные препараты. За время наблюдения режим не нарушал, лечение принимал, влечение к

психоактивным веществам отрицал. Выписан на 14 сутки, в связи с переводом в реабилитационный центр. Сожалел о приеме наркотиков.

Объективно: состояние относительно удовлетворительное. АД 130/90, Ps 102, ЧД 30, t 37,7. В позе Ромберга пошатывание, стоит с поддержкой, тремор пальцев рук. Зрачки D=S, Рефлексы D=S, с верхних конечностей умеренно повышены.

Результаты анализов. ОАК, ОАМ – без патологии. Биохимический анализ крови при поступлении: АЛТ 228 Ед/л, АСТ 171 Ед/л, ГГТП 175 Ед/л. RW, ВИЧ – отрицательные. При рентгенологическом исследовании обнаружены изменения, типичные для поражения легких. Выраженность рентгенологических изменений коррелирует с тяжестью дыхательных нарушений. Визуализируется усиление легочного рисунка, летучие эозинофильные инфильтраты, симптом «матового стекла», эмфизема и признаки пневмосклероз. Проявления интерстициального фиброза в легких. Результат анализа мочи методом иммунохроматографического анализа: обнаружены вещества группы  $\alpha$ -метилпировалерона ( $\alpha$ -трв). ЭКГ при поступлении: ритм синусовый, ЧСС 43 уд/мин.

Результаты компьютерной томографии головного мозга (КТ). По КТ картине: Мелкие лакунарные кисты в проекции базальных ядер, лобных и теменных долях с обеих сторон. Картина умеренной глобальной кортикальной атрофии.

Результаты УЗИ органов брюшной полости. Печень: размеры: увеличена +2см, контуры чёткие, ровные, эхогенность умеренно повышена, структура диффузно неоднородная. Сосудистый рисунок без особенностей. Желчный пузырь: объём средний, контуры чёткие, ровные, толщина стенки до 3 мм, в просвете без патологических структур. Селезёнка: без особенностей. Поджелудочная железа: умеренно отечна, контуры чёткие, ровные,

*эхогенность повышена, структура диффузно неоднородная. Проток не расширен.*

*Заключительный диагноз: F.15.242 F15.3 Синдром зависимости от стимуляторов средней степени тяжести, фаза обострения. Абстинентный синдром средней степени тяжести.*

*Анализ клинического случая. Наследственность отягощена алкоголизмом отца. Раннее развитие и детский период сопровождался неоднократными токсическими и механическими поражениями головного мозга. Рос и развивался в условиях гипоопеки, без отца, в условиях эмоциональной депривации, у матери постоянно менялись сожители. Провоцирующим фактором начала заболевания могли служить психотравмирующие моменты (гибель матери и переезд на новое место проживания), пубертатный кризис. Вначале был период поискового полнаркотизма: пробы различных психоактивных веществ с 12 лет, включая алкоголь, табак, каннабиноиды, девиантное и делинквентное поведение (бродяжничество, кражи). С 14–15-ти лет отмечается систематический характер приема психоактивных веществ с формированием симптомов психической и физической зависимости. При употреблении наркотических средств преобладает атарактический мотив. Последний год перешел на внутривенное систематическое употребление психостимуляторов. Обнаруживает проявления анозогнозии, отсутствие критики заболевания. Данный клинический случай демонстрирует формирование синдрома зависимости от синтетического наркотика метилендиоксиэтиловалерона *α*-трв («соль») при его внутривенном использовании. При развитии зависимости от стимуляторов прослеживаются быстрая прогрессивность заболевания, ускоренный рост толерантности к наркотическому средству, более выраженный, яркий, но*

*короткий по времени, психостимулирующий эффект в короткие сроки (более чем в 5-6 раз), тяжелые соматические последствия (повреждение дыхательных путей), агрессивные тенденции. В клинике интоксикации при внутривенном введении метилendioксипировалерона, отмечалась выраженная прогрессивность течения заболевания, его ускоренность и злокачественность, сопровождающаяся интенсивным психомоторным возбуждением, с усилением идеаторного компонента, повышением сексуального влечения, снижением потребности в приеме пищи, воды, во сне, выраженными соматовегетативными проявлениями, формированием паранойяльного синдрома с истерическими компонентами. На фоне систематического внутривенного введения наркотика, отмечалось ускоренное развитие психической и физической зависимости. Абстинентные проявления были представлены выраженным астено-депрессивным синдромом, с преобладанием тревоги, страха, аносмией, паранойяльными и истерическими проявлениями, на фоне мощной актуализации влечения к наркотику. Характерными были выраженные неврологические и соматические симптомы: тремор, вегетативные расстройства, нистагм, резкое снижение массы тела, гипертензия, тахикардия. Обращение за медицинской помощью было обусловлено выраженными абстинентными проявлениями с психотическими включениями. Лечение в условиях наркологического стационара рекомендованными стандартными методами, делает сомнительным достижение терапевтической ремиссии, требует длительной комплексной психотерапевтической, фармакологической психосоциальной коррекции в условиях реабилитационного центра.*

## **6.2.2 Клинические проявления поведенческих и психических нарушений, связанных с зависимостью от синтетических катинонов**

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: выраженной тяги к наркотику, изменением толерантности, утратой количественного и ситуационного контроля, повышением затрат времени на поиск наркотика, прогрессирующим забвением иных интересов, абстинентным синдромом и использованием других веществ для облегчения синдрома отмены.

Одно из доминирующих проявлений формирования психической зависимости при наркомании – состояние психического комфорта [3, 24, 440]. Указанный синдром крайне вариативен в зависимости от вида, употребляемого ПАВ, но основные его структурные компоненты и их формирование должны следовать общей тенденции. Один из основных критериев этого синдрома – это скорость формирования психической зависимости. Так, например, для алкоголя средняя скорость составляет от года до 3–5 лет, при опийной наркомании – от 2 до 4 месяцев, для растительных каннабиноидов от 6 месяцев до 1–1,5 лет [46, 54], у амфетаминов от – 1,5 до 4 месяцев [339, 527]. Исследуемая нами группа была проанализирована по времени осознания наличия психической зависимости, предварительно им были разъяснены критерии. При этом была получена субъективная оценка времени формирования синдрома психической зависимости от одной недели до 24 недель, что согласуется с литературными данными и может быть обусловлено индивидуальными особенностями исследуемого (табл. 17). У когорты больных после пробы наркотика и последующего употребления в течение  $3,06 (\pm 1,1)$  недели была сформирована зависимость от СК.

## Время формирования психической зависимости у зависимых от СК.

Признак	N	среднее	медиана	Мин	Макс	Стандартное отклонение	Средняя ошибка
Психическая зависимость	182	3,06	2	1	24	1,1	0,29

Примечание: определено у части больных в результате клинического интервьюирования

Основные проявления этого признака, больные выражали как постоянные мысли о наркотике (100%), повышении самооощущения непосредственно перед наркотизацией (91,7%) и выраженной подавленности, снижения витальных показателей в его отсутствии (90%), что согласуется с данными литературного обзора [248, 264, 309]. 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 ( $\pm$  1,5; средняя ошибка 0,29) недели с момента первого употребления. По субъективной оценке степени выраженности этого симптома у больных катиноновой наркоманией 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.

Одним из клинических проявлений синдрома психической зависимости является субъективное положительно окрашенное улучшение настроения незадолго до наркотизации. Этот феномен был описан ранее Строгановым и Капанадзе (1978) в наркологии: перед групповым употреблением ПАВ у подростков поднималось настроение – как предвосхищение. Этот феномен описан и у Э.Е. Бехтеля (1986) как «опережающее, рефлекторное» опьянение

и у других наркологов. Нами были проанализированы субъективные ощущения зависимых от СК за полчаса до употребления (рис. 28).

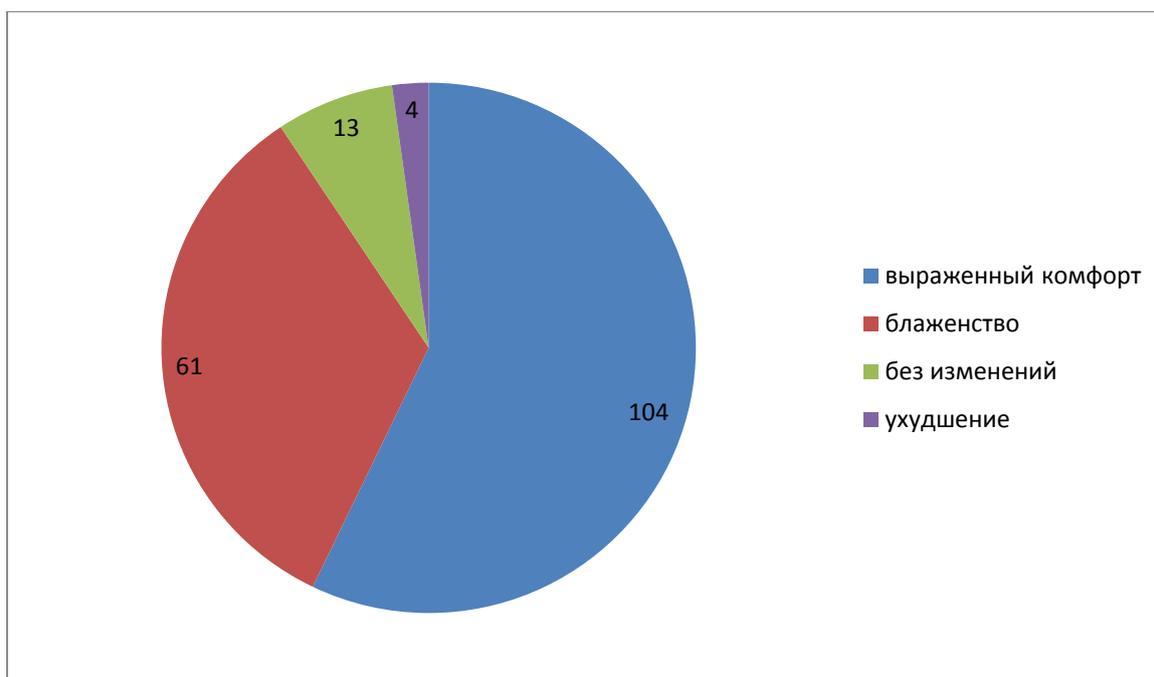


Рисунок 28. Анализ субъективного отражения изменения настроения за 30 минут до предполагаемой наркотизации у зависимых от СК

Примечание: определено у всех (N-182) больных в результате клинического интервьюирования; мог быть только один из ответов

В описании были объединены характеристики «выраженный комфорт» и «блаженство».

Полученные результаты отражают резкое повышение психического комфорта в предвкушении наркотизации у большинства опрошенных больных до состояния «выраженного комфорта» – у 104 (57,1%) и «блаженства» – у 61 (33,5%), тогда как 13 (7,1%) заявили об отсутствии колебаний настроения и 4 (2,2%) респондента показали ухудшение настроения за 30 минут до употребления СК. Таким образом, подавляющее большинство 91,7% опрошенных пациентов испытывают повышение настроения в предвкушении наркотизации, что согласуется с литературными данными и характерно для любого вида химической зависимости [147].

По мнению И.Н. Пятницкой (2008), одно из проявлений психической зависимости, помимо постоянных мыслей о наркотическом средстве, – подъем

настроения незадолго до возможного употребления наркотика и выраженная подавленность, снижение настроения при его отсутствии. Таким образом, психическая зависимость от СК может быть характеризована выраженным подъемом настроения перед употреблением наркотического средства и снижение настроения (вплоть до тяжелой депрессии), тревоги, нервозности при его отсутствии [425]. Были проанализированы колебания настроения, которые могут помочь визуализировать и описать синдром психической зависимости у пациентов. Так, например, пациенты, зависимые от СК статистически значимо чаще отмечают состояние подавленности и разбитости вне фазы интоксикации (табл. 18).

Таблица 18

Субъективный анализ ощущения зависимого от СК вне фазы интоксикации.

Самочувствие вне употребления	Величина	да	Нет
Комфортно	Абс.	50	132
	%	27,5	72,5
Нормально	Абс.	51	131
	%	28	72
Легкая разбитость*	Абс.	124*	58
	%	68,1	31,9
Подавленность*	Абс.	118*	64
	%	64,8	35,2
Страх смерти	Абс.	21	161
	%	11,5	88,5

Примечание: определено у части больных в результате самостоятельного анкетирования; пациент мог ответить положительно не более чем на три вопроса. статистическая значимость различий между признаками: \* –  $p \leq 0,05$  (дисперсионный анализ).

Усталость от наркотизации, но продолжение приёма вещества для достижения психически комфортного состояния отметили 154 (84,6 %) человека, при этом среднее время появления данного клинического симптома составляло 4,34 ( $\pm 3,72$ ) недели (табл.19).

Время формирования «ощущения усталости от наркотизации» у зависимых  
от СК

Признак	N	среднее	медиана	мин	макс	Стандартное отклонение	Средняя ошибка
Усталость от наркотизации	118	4,34	3	0,01	12	3,721	0,342

Примечание: определено у части больных в результате клинического интервьюирования

Одним из критериев формирования наркотической зависимости было прогрессирующее забвение других интересов и удовольствий, кроме как потребления вещества. Наличие подобного диагностического критерия отметили большинство респондентов 163 (89,6%). При этом было обнаружено крайне быстрое формирование по сравнению с КНС (табл. 20).

Скорость формирования забвения интересов (месяцы).

Через сколько недель Вы стали понимать, что не можете отказаться от приема ПАВ, даже в ущерб другим удовольствиям	Абс. N	%
1	59	32,4
2	46	25,3
3	30	16,5
4	22	12,1
5и более недель	6	3,3
Ответили «нет»	19	10,4

Примечание: Абс. N – число ответивших утвердительно.

Каждый вид ПАВ характеризуется своим типом и динамикой приема. В случае употребления СК были обнаружены следующие особенности приема. Наиболее характерный прием КНС был в виде так называемого марафона – 135 (74,1%): многократного длительного приема наркотического средства с коротким интервалом от нескольких минут до получаса (практически без перерывов на сон и еду) в течение от нескольких часов до нескольких суток.

Следующим по частоте был разовый прием НС – 20 (11%); раз в неделю – 15 (8,2%); раз в месяц – 12 (6,7%) (рис. 29).

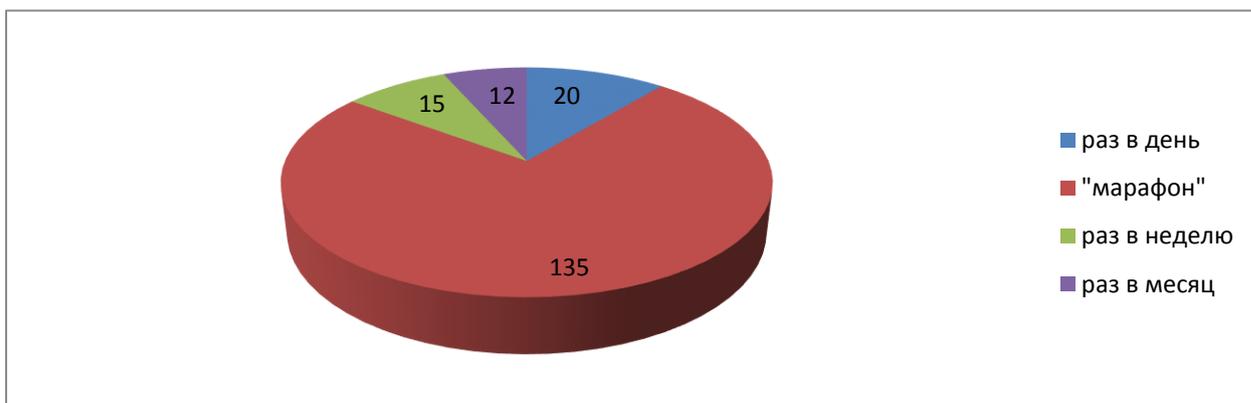


Рисунок 29. Стратификация вариантов употребления СК по частоте

Примечание: простой частотный анализ всей группы больных.

Среди обследованной группы зависимых встречалось использование иного ПАВ с целью облегчения или избегания синдрома отмены. Чаще всего это происходило при невозможности доступа (отсутствии в продаже, нехватка денег и т.д.) к СК – 145 (79,7%). В большинстве случаев было другое наркотическое средство, реже алкоголь, что мы представили на рисунке 30.

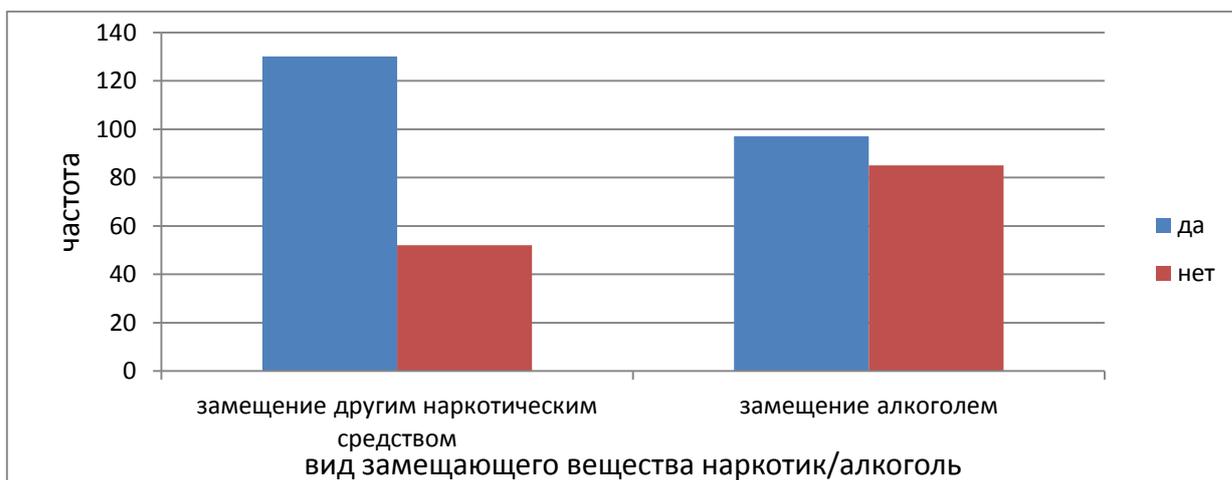


Рисунок 30. Использование иного ПАВ с целью облегчения или избегания синдрома отмены

Встречался и непродолжительный сочетанный или попеременный прием двух или более наркотиков, что обозначается в литературе как

полинаркомания [123, 375]. Высказано предположение, что феномен полинаркомании лежит в основе непреодолимого желания более глубоких положительных комфортных ощущений, которые невозможно ощутить при приеме одного вида наркотического средства [337, 363]. Отмечается потенцирование эффектов употребляемых наркотических средств [333].

В нашем исследовании не было отмечено достоверной корреляции зависимости от СК с полинаркоманией, в то же время было показано, что с увеличением стажа наркотизации и роста толерантности исходного ПАВ (СК) растет и толерантность попутно употребляемого наркотического средства (табл. 21). Причину подобного феномена мы можем объяснить весьма строгими отбором и исключением из исследования пациентов у которых обнаруживались иные ПАВ (кроме СК) в биосредах. Kelly et al. (2015) исследовали 10 273 учащихся в возрасте 12–17 лет из штата Виктория (Австралия), где участники заполнили частотные показатели потребления табака, алкоголя, каннабиса, ингалянтов и других ПАВ, а также психологического стресса. Контрольные переменные включали возраст, пол, социально-экономический статус семьи, приостановку учебы, повторное прохождение курса, культурное происхождение и употребление наркотиков со сверстниками. Отмечено, что исходный психологический дискомфорт был выше среди полинаркоманов и употребляющих алкоголь по сравнению с тестируемыми, не употребляющими наркотики. Полинаркоманы сообщали о более тяжелом эмоциональном дискомфорте при вынужденной депривации наркотиков по сравнению с мононаркоманами и потребителями алкоголя [339].

Таблица 21

## Анализ сочетанного приема ПАВ в дополнение к СК, с учетом роста их толерантности

	N	%	В начале заболевания			P	x <sup>2</sup>	Df	Через 3 месяца			p	x <sup>2</sup>	Df	Через 6 месяцев			p	x <sup>2</sup>	Df
			1-3	4-6	≥7				1-3	4-6	≥7				1-3	4-6	≥7			
Хим. агент																				
Соль <sup>1</sup>	136	47,3%	109	18	-	0,381	5,2089	5	44	39	29	0,417	11,307	11	27	13	60	0,616	14,713	17
Амфетамины	93	51%	74	13	-	0,277	6,305	5	33	27	17	0,359	12,059	11	21	11	38	0,784	12,261	17
Метадон	60	32,9%	47	10	-	0,297	6,088	5	20	21	12	0,152	15,696	11	15	5	27	0,257	20,339	17
Кокаин	22	12%	18	4	-	0,124	8,625	5	9	7	3	0,477	10,597	11	5	3	9	0,525	15,972	17
Героин	81	44,5%	63	13	-	0,988	0,558	5	28	21	16	0,687	8,289	11	17	6	32	0,511	16,169	17
Марихуана	108	59,3%	85	18	-	0,253	6,581	5	40	28	19	0,492	10,431	11	22	10	42	0,544	15,711	17
Спайс <sup>1</sup>	138	75,8%	109	20	-	0,349	5,576	5	47	38	27	0,350	12,173	11	27	14	58	0,284	19,796	17
Кодеин	18	9,9%																		
ЛСД	74	40,6%	56	12	-	0,772	2,526	5	23	20	17	0,733	7,769	11	14	8	31	0,647	14,276	17
кристаллы <sup>1</sup>	122	67%	97	16	-	0,826	2,160	5	41	34	25	0,701	8,134	11	24	10	56	0,346	18,698	17
мефедрон	22	12%																		
Летучие растворители	8	4,4%	6	2	-	0,274	6,336	5	5	1	1	0,767	7,381	11	4	1	2	0,644	14,318	17
Алкоголь	156	85,7	124	23	-	0,104	9,113	5	59	38	29	0,888	5,759	11	33	17	61	0,775	12,293	17
Седативные	20	11%	18	2	-	0,454	4,696	5	8	8	2	0,936	4,889	11	6	2	9	0,107	24,455	17

Примечание: статистическая значимость различий (двухфакторный дисперсионный анализ с апостериорным тестом Бонферрони) А). Между группами (Хим. Агент): \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,00036$ ; Б). Внутри групп, согласно временных интервалов: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,016$ . 2. <sup>1</sup> использовался метод свободных ответов, в связи с чем в таблице встречаются сленговые обозначения, и возможные повторы / подмены официальных обозначений ПАВ.

Отмечено, что сочетанный прием наркотиков усугубляет глубину физической зависимости и тяжести проявлений абстиненции, что приводит к сниженной эффективности терапии [123, 336]. Клинические и доклинические экспериментальные данные свидетельствуют о том, что одновременное введение кокаина и героина (т.е. «спидбол») не вызывает появления новых наборов субъективных ощущений, однако приводит к более злокачественному течению зависимости и повышенной частоте психотических эпизодов, особенно при высоких дозах героина и кокаина [339]. Результаты этих исследований, однако, трудно интерпретировать, в основном из-за того, что нейрохимические механизмы, опосредующие мотивационные эффекты кокаина, модифицируются за счет взаимодействия с опиоидными препаратами [363].

Также, нами определен рост толерантности при употреблении СК. Причины подобного феномена исследователи трактуют по-разному. Одно из предположений гласит, что организм формирует способность к быстрой метаболизации наркотического средства [534, 541], но при этом увеличения концентрации метаболитов [488] или ускорения их выведения исследователи не обнаруживают [454]. Другие авторы высказывают предположение о повышении резистентности тканей к наркотикам. В то же время ткани животных, находящиеся под систематической опытной искусственной наркотизацией в отсутствие выбора, не всегда показывают отличия от тканей здоровых животных *in vitro* при контакте с наркотическим средством [208, 481]. Была описана условно-рефлекторная теория толерантности, основанная на теории доминирующих эффектов условных рефлексов, описанной И.П. Павловым (1904), – «поведенческая», или «физически приспособительная», толерантность [200, 547]. Объяснения подобного предположения заключались в частичном приспособительном контроле внешних проявлений изменения сознания на фоне относительно длительного приема ПАВ. Krasnegor (1977)

описывает различия в способности маскирования признаков одурманивания у новичка и наркозависимого со стажем и приходит к выводу, что это результат обучения, вынужденной тренировки и протекает этот феномен согласно механизмам формирования условных рефлексов. Слабость подобной теории показывает невозможность контроля за своим состоянием у потребителей таких наркотических средств, как психоделики, при приеме которых контроль за действиями и поведением практически невозможен, но рост толерантности ярко выражен и грубо прогрессирует [134, 481]. Наиболее современной и достоверной на сегодняшний момент следует считать теорию адаптации системы подкрепления. Как один из моментов вовлечения защитной системы и роста толерантности можно предположить временные различия в формировании максимальных величин потребления ПАВ и последующего «плато» толерантности [353]. Так, например, рост толерантности в 2,8–3,7 раза при зависимости от алкоголя формируется от года до 2,46 лет [1, 439], при зависимости от опиоя такой рост отмечается через две–три недели [211, 379], а при злоупотреблении дизайнерскими катинонами уже за 5–14 дней [131, 332, 458]. Следует отметить, что различна и скорость роста толерантности и времени утраты защитного синдрома. Например, для синтетических катинонов рост толерантности в два раза наблюдается в период от пяти дней [163] до трех месяцев [308]. Одна из проблем оценки толерантности составляет непостоянство доли удельного веса наркотического средства, различные изомеры наркотика, реализуемые под единым брендом и прочее [517]. Таким образом, оценка роста толерантности по массе потребляемого наркотика представляется невозможной. В нашем исследовании мы оценили количество эпизодов приема наркотика в течение суток за три временных интервала с начала первого приема (табл. 22).

Взаимосвязь количества приема наркотика в сутки и стажа приема  
синтетических катинонов (рост толерантности).

Временной интервал	N	количество приема наркотика в сутки	медиана	мин	макс	Стандартное отклонение	Средняя ошибка
В начале заболевания	18 2	1,011	1	1	6	1,490	0,114
Через три месяца	14 7	5,421	4	1	15	4,349	0,358
Через 6 месяцев	12 8	7,835	7,5	1	17	4,815	0,425

Примечание. Результаты получены при самостоятельном заполнении ответов анкеты. Каждый пациент указывал количество потреблений СК в сутки в первый, третий и шестой месяц, с момента начала употребления наркотика. Снижение числа респондентов (N) по мере нарастания срока потребления связано с тем, что не все потребители имели длительный стаж приема СК.

Исходя из представленных результатов таблицы 22, можно предположить, что средний рост толерантности для наркотических средств групп синтетических катинонов составляет до 5,4 ( $\pm 4,3$ ) в течение трех месяцев и до 7,5 ( $\pm 4,815$ ) раз в течение шести месяцев. Клинический исследованный факт подъема толерантности, особенности его этапности и различия его протекания в зависимости от индивида предполагает вовлечение нескольких систем в ее формирование. Соответственно, рассмотрение изменения устойчивости к ПАВ только на клеточном уровне может дать неполные или ложные объяснения данному феномену.

Синдром физической зависимости – зачастую единственно доступное объективное отражение динамики прогрессирования наркомании [4, 75]. Следует отметить, что до периода разработки и внедрения новейших технологий данный синдром был основополагающим для диагностики, даже, скорее, его яркое проявление – абстинентный синдром – считался единоличным верифицирующим критерием сформированной зависимости, а в ряде периферических учреждений здравоохранения эта тенденция

сохраняется и до настоящего времени. Установлено, что если обоснование клинического диагноза при наблюдении синдрома отмены у больных алкогольной, опиоидной, барбитуровой зависимостью не вызывает затруднений, то в плане анализа абстиненции у зависимых от СК существует ряд затруднений. Среди них смазанность и полиморфность картины абстиненции, ее скоротечность [38]. Исследования абстинентного синдрома при зависимости от СК практически не встречаются. В немногочисленных исследованиях АС при СК описывается как выраженная депрессия, ажитированность, стойкие нарушения сна, преходящие психотические галлюцинаторные эпизоды, блекауты и флэш-бэки, снижение / отсутствие аппетита [131, 421, 431].

Наличие синдрома отмены (табл. 23) при употреблении СК (по вышеприведенным критериям) мы обнаружили у 182 (100%) пациентов, при этом среднее время формирования АС было выявлено после систематического употребления СК на протяжении 6,2 ( $\pm 4,5$ ) недель, а длительность АС составляла 2 ( $\pm 1,49$ ) дня.

Таблица 23

Время формирования и регресса клинических признаков АС

Признак	N	среднее	медиана	мин.	макс.	Стандартное отклонение	Средняя ошибка
Время формирования АС (недель)	182	6,1958	4	0,01	12	4,513	0,38
Регресс признаков АС (дней)	182	2,011	1	1	6	1,49	0,114

Примечание: определено у всех больных. Результаты получены в ходе клинического интервьюирования.

При анализе АС (рис. 31) были отмечены следующие основные проявления этого синдрома (у одного пациента могло быть два и более признака). Так, при анализе, АС у пациентов проявлялся в виде:

неусидчивости – 86 (47,25%); неглубокого сна с частыми пробуждениями – 72 (39,56%); выраженной тревоги – 54 (29,67%); диспепсических расстройств – 22 (12,08%); галлюцинаций – 36 (19,78%).

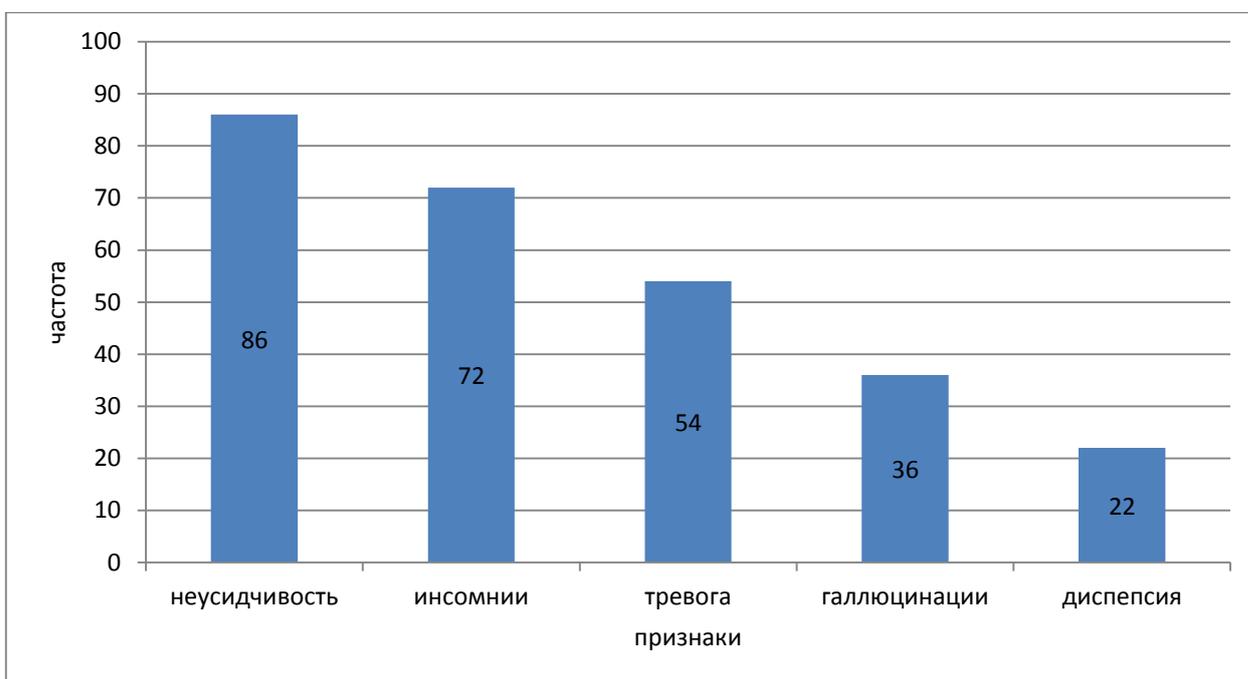


Рисунок 31. Признаки АС у пациентов, зависимых от СК, по частоте встречаемости (%)

Примечание: определено у всех больных (N -182), показавших наличие абстиненции. Результаты получены в ходе клинического интервьюирования. Каждый пациент мог описать один или несколько признаков АС.

Многие исследователи показывают, что АС при приеме СК, проявляется в двух последовательных фазах: острая фаза, исследуемая выше (острые проявления в течение 2-х –5-ти дней), и следовая [448], или подострая [62], фаза абстиненции (до 14-ти – 21 дня). В этой фазе преобладают аффективные нарушения, вызванные психическим истощением, к которым относят адинамию, заторможенность, инертность, вялость, тревогу. В то же время, некоторые исследователи относят данное проявление не к АС, а к последствиям употребления СК и нарушению (истощению) регуляции моноаминов системы подкрепления [181]. Подтверждают подобную точку зрения и результаты нейровизуализации (ПЭТ, ЯМРТ и т. д), при которых

обнаруживается обратимое понижение плотности стриатума. В то же время, отмечается полиморфность проявлений в зависимости итогового субстрата наркотического средства, срока потребления, типа личности, соматических проявлений [110, 229, 446, 517]. В нашем исследовании не было выявлено достоверных различий между наличием 2-й фазы АС, его длительностью и особенностями соматической сферы, возраста, типа принимаемого СК и сочетания его с другими ПАВ. О явных признаках наличия АС второй фазы сообщили 111 (60,1%) обследованных, у которых регресс признаков абстиненции наблюдался через 17,48 ( $\pm 4,49$ ) дней (табл. 24).

Таблица 24

Регресс признаков 2-й фазы АС в днях.

Признак	N	среднее	Медиана	мин.	макс.	Стандартное отклонение	Средняя ошибка
Регресс признаков абстиненции (дней)	111	17,48	1	8	30	4,49	0,214

Примечание: определено у части больных, показавших наличие второй фазы АС. Результаты получены в ходе клинического интервьюирования.

Как было показано выше, у большинства зависимых от СК наблюдаются снижение настроения (вплоть до тяжелой депрессии), адинамия, тревога, нервозность при нарушении привычного ритма интоксикации, который можно определить, как проявление синдрома психической зависимости [209, 347]. Так, наличие вышеуказанных клинических элементов изучаемого синдрома мы отметили у 9 (4,94%); слабую – у 33 (18,13%), среднюю у 43 (24,19%); выраженную – у 48 (26,37%) и очень тяжелую (невыносимую) у 49 (26,37%) опрошенных.

Кроме вышеописанного, значительная часть пациентов – 150 (82,4%), показала, что на фоне длительного приема СК формируются такие проявления, как ангедония, утрата жизненного тонуса (рис. 32).

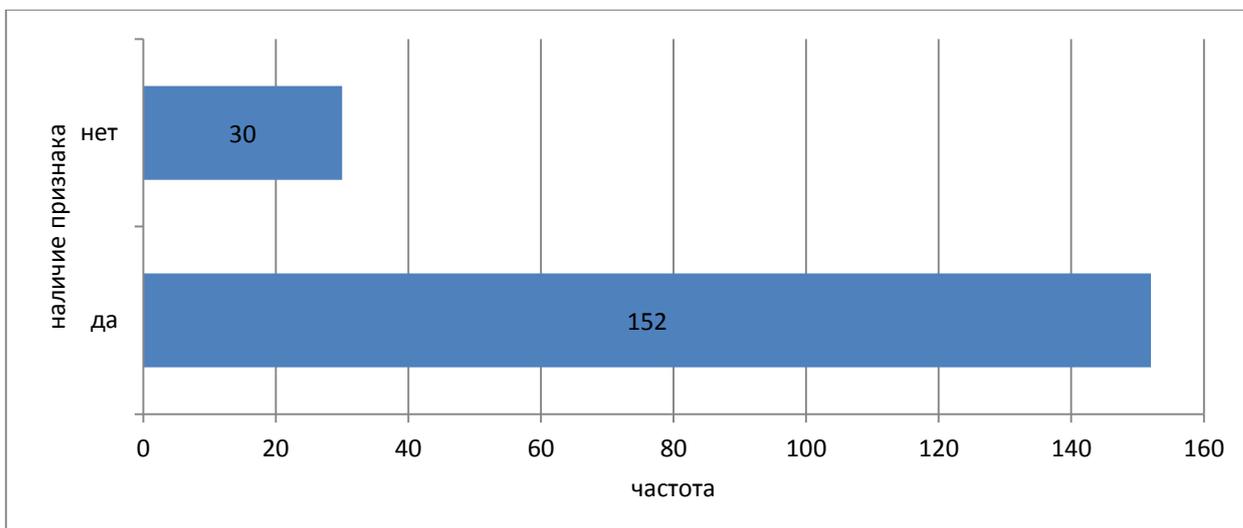


Рисунок 32. Ощущение энергетического истощения у зависимых от СК, при длительном систематическом приеме

Была отмечена нарастающая эмоциональная лабильность у больных (табл. 25), что характерно для зависимости от любого химического агента и описывается в многочисленных публикациях (рис 33) [6, 67, 199, 319, 496].

Таблица 25

Признаки эмоциональной лабильности у зависимых от СК

Признак	Величина	да	Нет
Вспыльчивость	Абс.	117	65
	%	64,3	35,7
Перепады настроения	Абс.	121	61
	%	66,5	33,5
Спонтанная плаксивость	Абс.	35	147
	%	19,2	80,8

Примечание: определено у части больных в результате клинического интервьюирования.

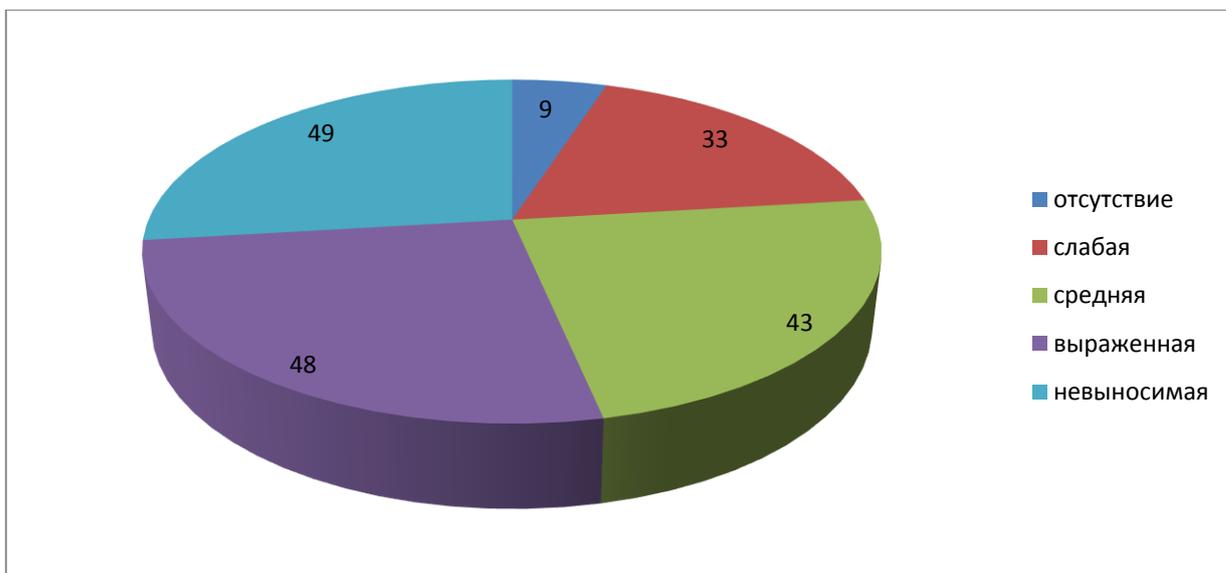


Рисунок 33. Степень тяжести клинических элементов синдрома психической зависимости, проявляющихся в виде адинамии, тревоги, нервозности

Примечание: определено у всех больных (N-182) в результате клинического интервьюирования

Часть респондентов, кто отметил снижение настроения на фоне отмены СК, значительное время не продолжали наркотизацию (от 10-ти дней) – 105 (57,69%). На этой выборке пациентов, не имеющих достоверного различия с выборкой постоянно потребляющих СК ( $p=0,987$ ), были проанализированы длительность (в днях) 3,088 ( $\pm 2,3$ ) и время появления сохранения этих переживаний 1,8 ( $\pm 1,1$ ) дней после последней интоксикации (табл. 26).

Таблица 26

Длительность постинтоксикационной депрессии у зависимых от СК.

Признак	N	среднее	медиана	Мин.	Макс.	Стандартное отклонение	Средняя ошибка
Длительность «депрессии»	105	3,088	2	1	10	2,3	0,242
Наступление депрессии после отмены интоксикации	105	1,838	1	1	10	1,187	0,220

Примечание: определено у части больных (N-105) в результате клинического интервьюирования

## *Клинический случай №2.*

*25-летний житель г. Уфы, Республики Башкортостан поступил в наркологический диспансер в плановом порядке. При поступлении были отмечены следующие жалобы: головные боли, чувство онемения в левой половине тела, снижение силы в правой руке, боль за грудиной, в области сердца (со слов пациента «ком»), потерю энергии, снижение веса, беспокойство, бессонницу, непреодолимое влечение к употреблению наркотика («соли для ванн»). Пациент описывал свое психическое состояние как «пустую бессмысленность», «отсутствие какого - нибудь интереса к жизни», «отсутствие аппетита, ощущения вкуса пищи». На просьбу описать боль в области сердца сообщил, что ощущает тупую ноющую, незатухающую боль, сопровождающуюся тяжестью за грудиной. При этом испытывает неконтролируемое беспокойство, выраженное раздражение, вспыльчивость, на пике которого наблюдались суицидальные мысли и поступки в анамнезе. Описывает, что зачастую подволакивает правую ногу, испытывает головокружение. Эти ощущения не прекращались без приема наркотика.*

*Анамнез. Раннее развитие пациента протекало без особенностей. Роды, беременность протекали без патологии. Рос и развивался без особенностей. Детский сад посещал с 3х лет, хотя, со слов родителей, отмечались трудности в адаптации среди сверстников. В школу пошел с 7 лет, учился хорошо. Увлекался точными науками: физика, математика, химия. Не имел лидерских черт. В школьной жизни активное участие не принимал. Пубертатный кризис прошел без особенностей. С возраста 15-17 лет родители отмечали интерес к подростковой субкультуре, увлекался «готами», начал красить волосы в черный цвет, играть на гитаре. В то же время, была отмечена первая проба алкоголя - вино, однако со слов пациента «не понравилось»: отмечал длительную тошноту, головокружение, астению. По окончании школы поступил в университет по направлению «Архитектура*

и дизайн» в г. Уфа. Проявлял интерес к учебе, успеваемость была хорошая. В возрасте 20-21 года начал эпизодически (не чаще 1 раза в месяц) употреблять марихуану, гашиш. На фоне употребления отмечал легкость, «единение со сверстниками, принятие общих идей», становился «частью чего-то большого и непонятного». Причину приема наркотика отмечает, как желание расслабиться, получить удовольствие. Негативного воспоминания об этом опыте не высказывает. В то же время отмечает отрицательное отношение к алкоголю «всегда плохо после него, а если мало выпить, то удовольствия нет». В 23 года впервые попробовал «соль», однако, со слов «опыт был скорее неприятный». Описывает чередования ощущений ужаса и эйфории, резкую полярность эмоций, последующую длительную (3-5 дней) тревогу после однократного употребления. Повторное употребление «соли для ванн» было отмечено около полугода назад, в связи с сокращением на работе.

Первоначально, употребление наркотика происходило с друзьями, посредством ингаляции дыма из лампочки или «бонга», или вдыхания порошкообразных веществ через трубочку – «дорожкой». Покупка наркотика обычно совершалась через социальную сеть Telegramm, без контакта с продавцом, где после перечисления примерно 1,500-2,500 тыс. рублей на указанный счет, было описано место, где находится «закладка». В то же время, отмечает курение наркотика при помощи испарителя – «вейпа», с использованием нелегально купленных, по той же схеме, картриджей содержащих синтетические катиноны. При этом, отмечает следующие эффекты: головокружение, чувство благополучия, уверенность, резкое повышение настроения, двигательное и идеаторное возбуждение, повышение энергии и эйфорию. Как один из побочных эффектов интоксикации, особенно в начальный период, отмечает «чувство всемогущества» и «ощущение возможности летать». Фиксирует внимание на том, что в зависимости от партии наркотического средства, принципиально менялись ощущения при одурманивании. При этом эпизоды

интоксикации проходили без галлюцинаторных проявлений. На втором месяце употребления наркотика, пациент стал ощущать прогрессирующую потребность в употреблении «соли для ванн». Он стал отмечать повышение дозы требуемого наркотика: «раньше было один два раза «дунешь» и «отпускало», а потом надо «пять – шесть раз» и резкое снижение длительности ожидаемого положительного эффекта от наркотизации. Начиная с третьего месяца наркотизации, пациент перешел на ежедневный прием наркотика по 2-3 раза в сутки: «проснешься, сил нет... пока не покуришь цвета даже не различаешь и тошнит от всего и всех...». В конце третьего месяца стал отмечать неукротимое желание употребить наркотик сразу после его приема. В этот период стал не ночевать дома, проводил время в притонах, на чердаках, где можно было употреблять НПАВ длительное время. Употребление наркотика приобрело характер частых эпизодов, которые состояли из многократных приемов ПАВ, достигающих до 20 раз в сутки. Кратковременные периоды воздержания, при этом, составляли 7-10 дней. Подобный тип приема описывается наркопотребителями как «марафон»: эпизоды длительного (до нескольких дней подряд) неоднократного приема наркотика, до полного физического и психического истощения с последующей фазой трезвости [15]. Со слов больного известно, что если в первые недели приема наркотика он чувствовал возбуждение, прилив энергии и повышенную сексуальность, то на момент начала 4-го месяца он отмечал нормализацию состояния только на фоне интоксикации и апатию, бездеятельность, раздражительность вне ее. На фоне продолжающейся наркотизации присоединились симптомы отмены, включая выраженные вегетососудистые проявления, депрессию, суицидальные мысли, ангедонию, эмоциональную лабильность, нарушения концентрации внимания и психомоторное возбуждение. Выраженная абстиненция отмечалась через 2-3 часа после прекращения употребления наркотика, длилась в течении 2-х суток, во время которой больной ощущал дрожь во всем теле, бессонницу, тахикардию, ощущение «энергетического истощения», «чувство ужаса» и

скорой неминуемой смерти. При этом, наблюдалось психомоторное возбуждение и острый бред преследования, сопровождающийся поиском видеокамер и «жучков», страхом разоблачения, во время которых пациент ломал мебель и стены. Острые симптомы абстиненции всегда наблюдались после периодов длительного использования высоких доз наркотика («марафона»). После купирования первых симптомов отмены, наступал неглубокий сон, с частыми пробуждениями, аппетит был резко снижен. В течение 7-10 дней происходила постепенная дезактуализация бредовых переживаний. Этот период характеризовался снижением интенсивности влечения к наркотику, психофизическим истощением, сопровождающимся, зачастую, суицидальными мыслями. До госпитализации, в период абстиненции (на третий день), в состоянии выраженной депрессии пытался совершить суицид через повешение, но неудачно - сломался крюк от комнатной люстры. В течении 4-5 месяцев приема СК появились характерные для данного вида наркомании психические побочные эффекты, включая депрессию, тревогу и панические атаки [394, 521]. Также присутствовали симптомы компульсивного употребления наркотиков и зависимости. В итоге, относительно непродолжительное употребление синтетических катинонов привело к выраженной социально-психологической дезадаптации, неадекватному поведению, аутоагрессии, социальной изоляции и сексуальной дисфункции.

Согласно критериям Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10), у описываемого пациента было определено сочетание физиологических, поведенческих и когнитивных явлений, при которых употребление психоактивного вещества или класса веществ занимает в системе ценностей больного ведущее место [327]. Также было выявлено, что у пациента за последние полгода возникали:

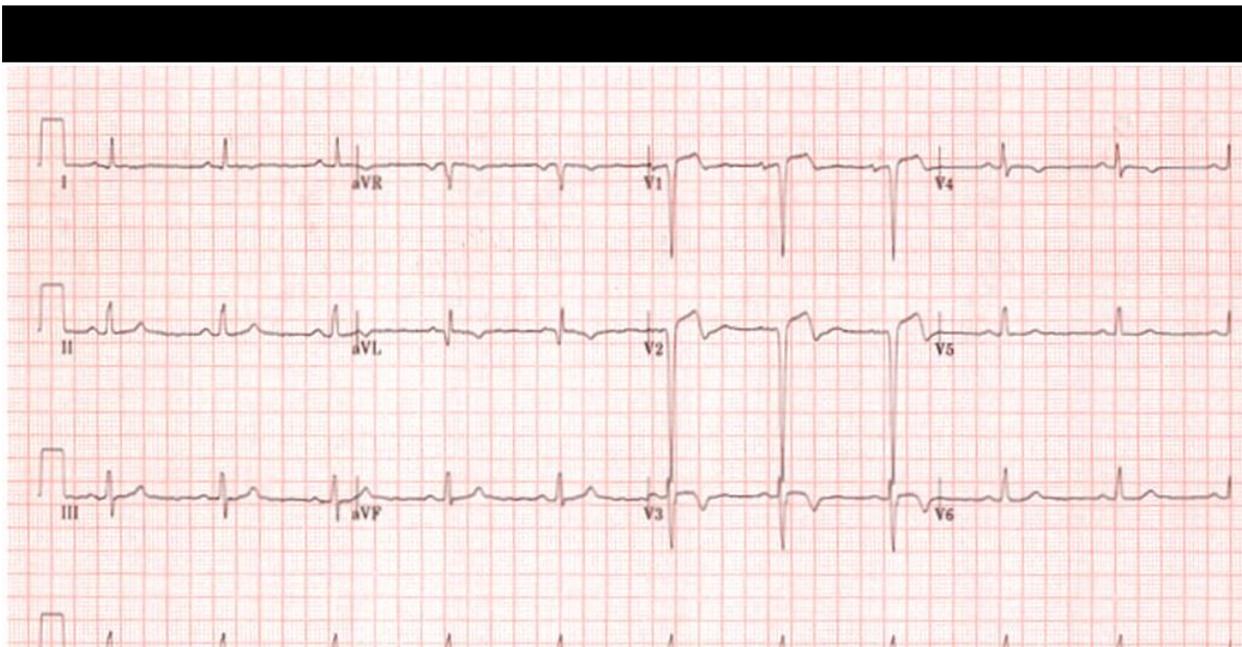
- сильная (иногда непреодолимая) потребность принять психоактивное вещество;

- нарушение способности контролировать длительность приема и дозировку вещества;
- физиологическое состояние отмены (F1x.3 и F1x.4), характерное для данного вещества, когда прием вещества был прекращен или значительно снижен;
- признаки толерантности, такие, как потребность в заметно увеличенном количестве «солей для ванн» для достижения опьянения или желаемого эффекта, и заметно уменьшенный эффект при постоянном использовании того же количества наркотика;
- прогрессирующее забвение других интересов и удовольствий, кроме употребления вещества;
- продолжение приема вещества, несмотря на негативные последствия (при осознании связи между приемом и последствиями).

*Объективно: состояние относительно удовлетворительное. АД 130/90, Ps 110, ЧД 30, t 37,7. В позе Ромберга пошатывание, стоит самостоятельно, нистагм в покое, тремор пальцев рук. Зрачки D=S, Рефлексы D=S, с верхних конечностей умеренно повышены.*

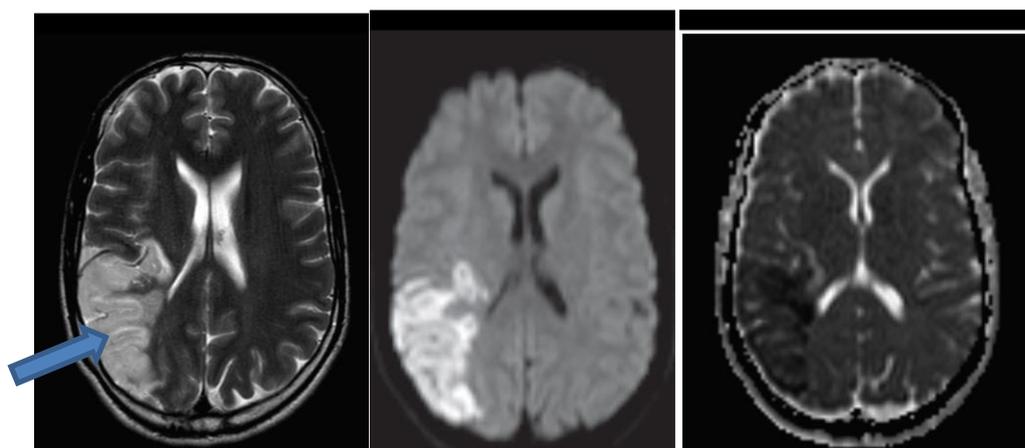
*Результаты анализов. ОАК, ОАМ – без патологии. Биохимический анализ крови при поступлении: АЛТ 108 Ед/л, АСТ 71 Ед/л, ГГТП 105 Ед/л. RW, ВИЧ – отрицательные. При рентгенологическом исследовании обнаружено усиление легочного рисунка, летучие эозинофильные инфильтраты. Результат анализа мочи методом масспектрофотометрического анализа: обнаружены вещества группы а- метилпировалерона (а-тррv). Уровни холестерина и триглицеридов в крови были в пределах нормы, факторов риска развития атеросклероза в раннем возрасте нами не обнаружены. Семейный анамнез был не отягощен по наследственной тромбофилии. На ЭКГ, при поступлении, обнаружено повышение зубца Q в V1 и V2 - отведениях и 2-миллиметровые колебания сегмента ST в V1, V2 и V3 и отрицательную T-волну в I, aVL, V2, V3 и V4, что может быть маркером с недавнего*

*переднеперегородочного инфаркта (Рисунок 34). Трансторакальная эхокардиограмма показала сниженную функцию левого желудочка с акинезией передней стенки и дилатацией левого желудочка. Пристеночные и внутрисосудистые тромбы не визуализированы.*



*Рисунок 34. ЭКГ при поступлении показала Q-волну в V1 и V2 и 2-миллиметровые ST-волны в V1, V2 и V3 и отрицательный зубец T в I, aVL, V2, V3 и V4.*

*При неконтрастной усиленной КТ мозга определена ишемия в правой части сосудистой области церебральной артерии. СТА сонных артерий не показал стеноза или венозготромбоз. МРТ головного мозга была выполнена, с целью исключить васкулит или другие сосудистые мальформации. МРТ показала недавнюю ишемию заднего отдела по ходу правой срединной церебральной артерии (рис. 35 (1-3)). Коронарная ангиография обнаружила 70% стеноз, со снижением плотности мозгового вещества, далее по ходу бассейна левой передней нисходящей артерии, который купировался после интракоронарного введения нитроглицерина.*



1

2

3

*Рисунок 35: МРТ головного мозга. (1) ликвор контрастированное изображение, (2) обычное диффузионное изображение и (3) томографическая карта коэффициента диффузии (ADC). Данные изображения визуализируют высокую интенсивность сигнала на 1 и 2, и на 3 - низкую по интенсивности сигнала на сосудистой области Бассейн латеральной области правой средней мозговой артерии, визуализирует недавнюю подострую ишемию, указано стрелкой.*

*МРТ сердца показала плохую функцию левого желудочка, расчетная фракция выброса составляла 29%. Левый желудочек был расширен, с конечным диастолическим диаметром 63 мм (нормальное значение <55 мм). Обнаружено истончение миокарда в верхушке сердца. Тромбов при МРТ исследовании не обнаружено. Визуализация на МРТ формировалась соответствии с инфарктом на сосудистой территории ЛАД. Скрининг тромбофилии (волчаночные антикоагулянты, кардиолипин, антитела к фактору Лейдена и недостаточности антитромбина III) был отрицательным.*

*Установлен сопутствующий диагноз: инфаркт миокарда в анамнезе, вследствие хронического коронарного спазма индуцированный хронической интоксикацией и гипотрофией. Хроническая ишемия головного мозга в бассейне срединной церебральной артерии и левой передней нисходящей артерии.*

*Таким образом, на основании клинического исследования был выставлен предварительный диагноз: F.15.242 F15.3 Синдром зависимости от стимуляторов средней степени тяжести, фаза обострения. Абстинентный синдром средней степени тяжести.*

*Пациент наблюдался в условиях стационара 21 день. В течение первых трех дней госпитализации, пациент, находясь на небольших дозах транквилизаторов и нормотимиков (т. Феназепам 5 мг/сутки + карбамазепин 400 мг / сутки) провел практически во сне, с редкими пробуждениями. Учитывая тахикардию, были назначен  $\beta$ -блокатор Т. Конкор (Бисепролол) 5 мг/сутки. Помимо указанных препаратов проводились общеукрепляющее лечение и дезинтоксикационная терапия. Нарушения мышления обнаруживались в течение нескольких дней после госпитализации – так, он сообщал об идеях отношения со стороны персонала: «все осуждают, ругают меня за глаза из-за того, что я наркоман», также утверждал, что определенные негативные жесты и комментарии других пациентов были направлены против него, просил переселить его в другую палату. Также, обнаруживал бредовые идеи преследования: пациент прятался в туалете, старался не появляться в коридоре, мотивируя тем, «что его ищут», «и скоро за ним придут полицейские». Эти расстройства мышления носили нестойкий характер и дезактуализировались в стационаре в течение недели. В этот же период пациент начал отмечать снижение и, впоследствии, отсутствие влечения к наркотику, интересовался сроками выписки из стационара. Однако, при проведении провокационной когнитивно-поведенческой терапии, больной продемонстрировал гиперчувствительность к стимуляции «тяги». Обнаруживал волнение во время дискуссии по проблеме потребления наркотиков. В последующем, в течение дня, пациент был назойлив с выпиской, возбужден, расторможен, угрожал медицинскому персоналу, требовал отпустить его на полчаса или отдать ему телефон. По*

прошествии времени, пациент отмечал влечение к наркотику как среднюю по тяжести. Эпизод спровоцированного влечения продолжался около 2-3 суток. При этом наблюдались псевдонейротические симптомы, в том числе астения и сенестопатические ощущения, навязчивые мысли и ипохондрические переживания. Пациент сообщил, что у него обострилось «странное чувство за грудиной, которое давит на сердце и мешает ему дышать». Начало влечения было связано с вегетативными симптомами, включая тахикардию, прекардиальную боль, ощущение мурашек, тремора и головокружением. Присутствовали диссомнические нарушения в виде бессонницы, чувства насыщения сном и симптом беспокойных ног. Больной отмечал приятные сновидения, связанные с приемом наркотиков. В этот период пациент был эмоционально лабилен, раздражителен и подозрителен. Купирование приступа произошло спонтанно и сопровождалось последующей непродолжительной апатией, слабостью, гиперэргической астенией и сохраняющимся влечением к наркотику. В дальнейшем подобная терапия была продолжена, с постепенным снижением продолжительности и интенсивности болезненных ощущений. Врачом подкреплялось осознание больным своих болезненных переживаний, возможность их контролировать, вербализировать, обсуждать и критически оценивать. В последующем, пациент был переведен в реабилитационный центр, для продолжения лечения.

Рассмотренный нами клинический случай говорит о том, что влечение к наркотику является основным компонентом зависимости от катинонов, при этом показано быстрое ее формирование (1 месяц), показано ускоренное развитие абстинентного синдрома (2,5 месяца) и относительная длительность (2 дня) с наличием определенной этапности протекания. В то же время, продемонстрированы специфические клинико-психопатологические проявления для зависимости от катинонов, такие как снижение настроения, вплоть до тяжелой депрессии), адиама, тревога,

*нервозность при нарушении привычного ритма интоксикации, которые были определены нами как проявление синдрома психической зависимости. Было показано повышение сексуального влечения в начале потребления наркотика, и снижение по мере продолжения его употребления. Своеобразие проявлений наркотического влечения маскировались вегето-соматическими проявлениями. Проявлением грубых структурных и мотивационных нарушений в мышлении при систематическом потреблении синтетических катинонов выступало развитие персекуторных бредовых идей отношения, параноидной симптоматики. Показан характерный для синтетических катинонов тип потребления наркотика в виде «марафона». Установлено, что формирование и протекание зависимости соответствует критериям МКБ -10. У пациента описаны классические проявления большого наркоманического синдрома: измененная реактивность, психическая и физическая зависимость.*

### **6.3 Изучение типологических особенностей и степени адаптивности личности, а также уровня агрессивности у зависимых от синтетических катинонов**

При изучении индивидуальных психологических особенностей у больных, зависимых от синтетических катинонов, по сравнению с группой здоровых был использован сокращённого многофакторного опросника для исследования личности («СМОЛ») в адаптации В.П. Зайцева и В.Н. Козюли (1981).

Двойные близнецовые исследования Роуз (1988) (228 монозиготных [MZ] и 182 дизиготные пары [DZ]), показали, что влияние социального фактора и образа жизни на итоговые результаты ММРІ минимально, а доминирующее участие в выборе каждого ответа зависит от врождённых свойств личности, и, как следствие, было высказано мнение о доминирующем влиянии генетической особенной индивида на формирование личности [313]. Существуют протоколы испытаний ММРІ, полученные при приеме в программу реабилитации и лечения пациентов с моно- и полинаркоманией, показавшие валидность методики при работе с зависимыми [336, 502]. Показано, что особенность реагирования на стресс, имеет выраженную корреляцию с аддиктивным проявлением личности и прямо зависит от свойств личности [286, 281, 436] и механизмов адаптации [234, 280]. Люди с лучшими навыками преодоления трудностей будут лучше контролировать свое поведение и избегать зависимости [436, 280, 284]. Данные Техасского проекта по усыновлению (TAP), приведенные Horn, Loehlin, & Willerman (1979), показали доминирующее влияние генетического фактора на развитие личности. Было установлено, что до 67% признаков и особенностей психики человека генетически детерминированы [303, 540, 543].

Согласно Л.Н. Собчик (2002), показатели профиля СМОЛ в коридоре от 46-ти до 55-ти вызывают затруднение в интерпретации колебаний, вследствие того, что они не позволяют в полной мере интерпретировать индивидуально-

личностные свойства, при этом данный коридор считается условно нормальным [86, 387]. Анализ повышенных значений шкал, от 56 до 66, позволяет описать основные тренды, определяющие особенности личности индивида. Показатели основных шкал от 67 до 75 позволяют выделить акцентуации черт личности, эпизодически затрудняющих социально-психологическую адаптацию индивида [280, 303]. Численное превышение шкал выше 75 предполагает наличие выраженных особенностей личности у исследуемого, наличия резких изменений от нормы, которые могут быть вызваны психопатическими чертами личности, острым стрессом, экстремальной ситуацией [401]. Таким образом, общую совокупность профиля зависимых от СК следует считать линейной, относимых к конкордантной норме. Согласно результатам тестирования, большинство опрошенных относятся к гармоничной личности [436]. В то же время, высокие показатели по шкале лжи и коррекции могут говорить о неполной достоверности ответов, что согласуется с литературными данными, в отношении анализа достоверности ответов аддиктов [179, 302, 436, 474]. При этом были отмечены незначительные, в пределах десяти значений, колебания между соседствующими, контрастирующими шкалами по типу «зубчатой пилы» [218, 387, 436] (рис. 38).

Обнаружено, что особенностью личностных характеристик, зависимых от СК по сравнению с группой здоровых при анализе средних значений 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. 27).

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	<b>0,02*</b>
Истерия	182	53,4	0,92	167	50,2	0,97	0,187
Психопатия	182	57,8	1,04	167	40,5	0,93	<b>0,0196*</b>
Паранойяльность	182	60,2	0,85	167	40,5	0,79	<b>0,0187*</b>
Психастения	182	56	0,92	167	54,7	0,87	0,73
Шизоидность	182	59,4	0,90	167	35,3	1,03	<b>0,0087*</b>
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	<b>0,0102*</b>
Коррекция	182	51,4	0,86	167	49,1	0,92	0,87

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

Нами определено, что зависимые от СК характеризуются как злопамятные, компульсивно-агрессивные, обидчивые люди, имеющие склонность к формированию и развитию сверхценных идей. Они предрасположены к шаблонам, контрастам, 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 сенсетивности 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.

Повышенные значения шкалы «Достоверность» выявляют большое число недостоверных ответов (рис. 36) [180].

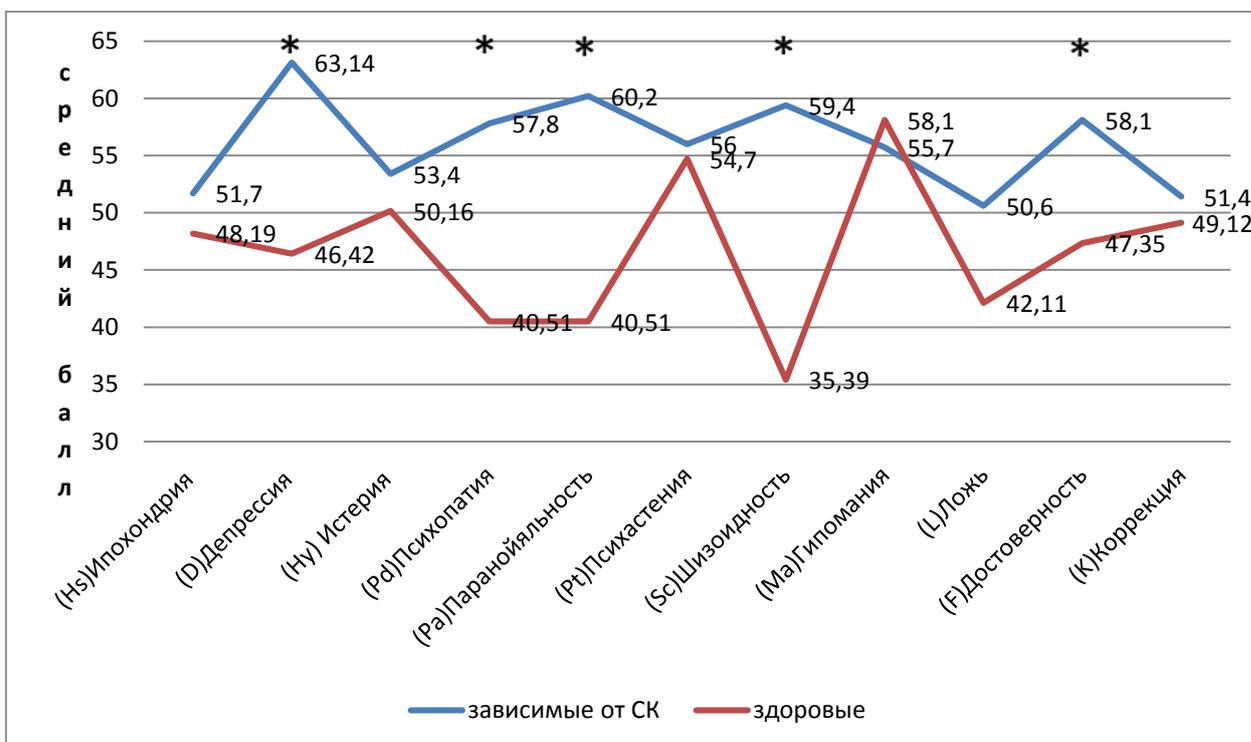


Рисунок 36. График распределения результатов экспериментально-психологического исследования зависимых от СК по методике «Мини-мульти» (среднее значение выборки).

Примечание: статистическая значимость различий между группами: \* –  $p \leq 0,05$  (дисперсионный анализ).

Методика А. Басса – А. Дарки (Buss – Durkey Hostility Inventory, BDHI) представляет собой психодиагностический личностный опросник,

предназначенный для выявления и оценки уровня агрессии и враждебности [137]. Показано, что выбранный нами опросник широко используется отечественными и зарубежными авторами для анализа уровня агрессии, ввиду относительно высоких показателей валидности и надежности [159], и рекомендован для использования у аддиктов [232]. Учитывая преддиспозиционный психотип наркозависимого, особенности его акцентуации и возникший дефект личности, в результате приема наркотиков и возможности развития токсической энцефалопатии, данный тест может дать объективный срез исследуемых параметров [159].

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 таблице 28.

Таблица 28

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 (p)
	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	<b>0,048*</b>
Раздражение	182	6,7	0,39	167	6,2	0,27	<b>0,024*</b>
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	<b>0,036*</b>
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	<b>0,033*</b>

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: \* –  $p \leq 0,05$  (дисперсионный анализ).

Результаты психологического исследования, представленные в таблице 28, позволили установить статистически значимые повышенные значения таких шкал, как: «чувство вины» ( $p = 0,033$ ); «подозрительность» ( $p = 0,036$ ); «раздражительность» ( $p = 0,036$ ); «косвенной агрессии» ( $p = 0,048$ ); «индекса 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 методике интерпретации, использованием опросника «Показатели и формы агрессии А. Басса и А. Дарки» (Buss-Durkey Inventory) (1957) в адаптации А.К. Осницкого (1998), можно предположить, что для подавляющего большинства исследуемых зависимых от СК характерна агрессия, косвенно направленная на другое лицо; готовность, при незначительном возбуждении, к неадекватному по силе проявлению грубости, вспыльчивости; осторожностью и напряженностью по отношению к посторонним; убежденностью субъекта в том, что он является не достаточно хорошим человеком. Обследуемые напряжены, сенситивны, имеют низкий порог возбудимости, склонны к несоразмерной резкости и ответной грубости при неадекватной степени раздражения.

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

Наркомания – это разрушительная болезнь, в основе которой лежат компульсивный поиск наркотических веществ и их употребление, несмотря на физические и психические проблемы, а также возможные социальные последствия. Глубокий анализ проблемы, с учетом каждой переменной составляющей, принимающей участие в формировании аддиктивного поведения, должен быть приоритетным направлением здравоохранения любой мировой державы, где есть угроза эпидемии наркомании [51, 316, 520]. В связи с неуклонным ростом наркомании в России – и Республике Башкортостан в частности, – особую актуальность приобретают исследования механизмов формирования зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) с целью разработки эффективных методов профилактики [7]. В предыдущей главе нами было показано, что наибольшую угрозу представляют «новые психоактивные вещества» (НПАВ), которые полностью изменили картину на нелегальном рынке распространения наркотиков и положение дел в практической наркологии [1, 23, 108]. Также определено, что одни из самых распространенных веществ новой генерации – это замещенные, или синтетические, катиноны, более известные в узких кругах как «соли», «кристаллы» и т. д., принадлежат к группе б-кетонов амфетамина, созданных на основе катинона, являющегося активным психостимулятором, содержащимся в растении кат (*Catha edulis*), описана клиника интоксикации и зависимости от данного вещества [9, 24, 359].

В настоящее время большинство исследователей предполагают, что в основе развития наркологического процесса лежат индивидуальные особенности функционирования нейромедиаторных систем и их компенсаторных возможностей при длительном воздействии наркотических веществ [20, 97, 98, 293, 392]. Огромную роль в данном процессе играют индивидуально-психологические особенности индивидуума, его

генетический профиль, а также наличие или отсутствие сопутствующих психических заболеваний, социально-экономическая ситуация [62, 451, 542].

Вне зависимости от типа потребляемого ПАВ аддиктивные расстройства в целом связаны общими клиническими закономерностями, предполагающими единую базу развития: 1) манифестация, как правило, в подростковом возрасте; хроническое течение с ремиссиями и обострениями; тенденция к рецидивам; 2) изменение поведенческого рисунка – поведение становится направленным на поиск ПАВ и его употребление, невзирая на социальные и биологические последствия; 3) прогрессивное течение; 4) рост толерантности; 5) появление в период лишения ПАВ явлений абстинентного синдрома.

Практически все биохимические теории сходятся в одном: употребление ПАВ увеличивает концентрацию дофамина в центрах подкрепления головного мозга, что в конечном итоге ведет к перестройке многих биохимических, физиологических, и структурных механизмов, включая мезокортиколимбическую систему. В то же время, определенные нарушения серотонинового обмена могут являться фактором, способствующим дисрегуляции дофаминергической системы, которая приводит к приему наркотических средств. Как было описано ранее, существуют гипотезы о том, что любая зависимость является дисбалансом между «импульсивной» системой (лимбической), которая отвечает за получение удовольствия, и «эффективной» системой (лобная доля) – функции контроля и регулирования. Длительное воздействие ПАВ, вследствие употребления, вызывает у потребителей явления нейропластичности, которые приводят к возникновению aberrantных форм поведения, нацеленных на поиск и потребление ПАВ. Накопленные научные данные свидетельствуют о том, что полиморфизм генов, кодирующих некоторые типы белков, участвующих в метаболизме или в механизмах действия психоактивных веществ, способствует как их восприимчивости к различным типам наркотических

веществ, так и реакциям на лекарственные средства, используемые для лечения наркомании, например, препаратами, действующими на нервную систему человека. К числу наиболее важных нейромедиаторов в организме человека относится дофамин – биогенный амин, образующийся из D-тирозина. Дофамин действует на процессы мозга, контролирующие движения, эмоции, способность испытывать удовольствие и боль [7, 18]. Дофаминергическая система играет важную роль в формировании различных психических расстройств, поэтому нельзя исключить ее влияния на формирование болезней зависимости. Также определено, что ряд патофизиологических состояний, таких как, зависимость от психоактивных веществ, агрессивность и суицидальная наклонность, могут характеризоваться повышенным уровнем продинорфина в ряде структур головного мозга, которые контролируют индивидуальные изменения в транскрипционной активности гена *PDYN*.

Известно, что индивидуальная предрасположенность к формированию химической аддикции генетически обусловлена и наследуется [40, 156]. Среди населения существует категория лиц с врожденной предрасположенностью к развитию наркологических заболеваний – группа высокого индивидуального генетического риска развития болезней зависимости [460]. Начиная употребление ПАВ, такие индивидуумы очень быстро заболевают и относятся к категории тяжелых больных, часто резистентны к стандартной терапии, течение зависимости у них, как правило, грубопрогредиентное с быстрым и неблагоприятным исходом [8, 36, 420]. Выявление таких лиц, в том числе методами молекулярно-генетической диагностики, и проведение среди них соответствующих профилактических мероприятий могут значительно снизить заболеваемость наркоманией и алкоголизмом. По этой причине в рамках развития персонализированной медицины перспективным направлением является поиск генетических маркеров в генах-кандидатах, ассоциированных

с индивидуальной предрасположенностью к формированию зависимости от ПАВ [538].

Нами проведен анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов дофаминэргической нейромедиаторной системы в группе больных с наркотической зависимостью и здоровых индивидов.

Zimprich и коллеги (2000) обнаружили полиморфный VNTR локус размером 68 п.о. в промоторном регионе гена, кодирующего продинорфин (*PDYN*), встречающийся от 1 до 4 копий. Данный регион содержит сайт связывания транскрипционного фактора AP-1, и промоторная активность гена может изменяться в зависимости от числа повторов.

Равновесие Харди-Вайнберга соответствовало каждому из генотипов наркозависимых и контрольной группы. Согласно аллельным и генотипическим распределениям, показанным в таблице 11, не было достоверных различий между наркозависимыми и теми, кто не употребляет наркотики, от описанных полиморфизмов rs6313 гена *HTR2A* и rs6296 гена *HTR1B*.

Однако, исследование мутаций генов дофаминэргической системы (*DRD2/ANKK1* (rs1800497), *DRD4* (rs4646984), *SLC6A3* (rs28363170), *SLC6A3* (rs2702)) выявило следующие различия между изучаемыми нами группами. Более подробная информация представлена в таблице 29.

Частоты встречаемости аллелей и генотипов по изучаемым локусам.

	Здоровые	Зависимые		Здоровые	Зависимые
<b><i>DRD2/ANKK1 (rs1800497)</i></b>			<b><i>SLC6A3 (rs28363170)</i></b> Расчет с учетом 8=9, 11=10.		
<b>Аллели (n=700)</b>	n=336	n=364	<b>Аллели (n=700)</b>	n=336	n=364
*A1	33,0%(111)	<b>42,6%(155)*</b>	*9	38,7%(130)	<b>54,1%(197)*</b>
*A2	67%(225)	57,4%(209)	*10	61,3%(206)	45,9%(167)
<b>Генотипы</b>	n=168	n=182	<b>Генотипы</b>	n=168	n=182
*A1/*A1	15,5%(26)	<b>28,0%(51)*</b>	*9/*9	20,8%(35)	<b>38,5%(70)*</b>
*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)
<b><i>DRD4 (rs4646984)</i></b>			<b><i>SLC6A3 (rs2702)</i></b>		
<b>Аллели (n=700)</b>	n=336	n=364	<b>Аллели (n=700)</b>	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)
<b>Генотипы</b>	n=168	n=182	<b>Генотипы</b>	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)	<b>26,9%(49)*</b>	*C/*T	54,2%(91)	<b>67,6%(123)*</b>
*L/*L	66,1%(111)	<b>69,2%(126)*</b>	*T/*T	15,5%(26)	7,1%(13)
<b><i>SLC6A3 (rs28363170)</i></b>			<b><i>HTR2A (rs6313)</i></b>		
<b>Аллели (n=700)</b>	n=336	n=364	<b>Аллели (n=700)</b>	n=336	n=364
*8	1,5%(5)	3,0%(11)	*G	31,8%(107)	33,8%(123)
*9	37,2%(125)	<b>51,1%(186)*</b>	*A	68,2%(229)	66,2%(241)
*10	57,7%(194)	45,9%(167)*	<b>Генотипы</b>	n=168	n=182
*11	3,6%(12)	0	*G/*G	7,7%(13)	13,2%(24)
<b>Генотипы</b>	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)	<b>38,5%(70)*</b>	<b><i>HTR1B (rs6296)</i></b>		
*9/*10	25,6%(43)	25,3%(46)	<b>Аллели (n=700)</b>	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)
			<b>Генотипы</b>	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.

#### **6.4.1. Анализ ассоциации полиморфных локусов rs1800497 *DRD2/ANKK1* с развитием зависимости от синтетических катинонов**

Полиморфизм гена *DRD2/ANKK1* обусловлен точковой мутацией в 3'-некодирующем регионе (rs1800497), детектируемым рестриктазой Taq1 [265, 510]. Ген *DRD2/ANKK1* кодирует рецептор D2, локализованный на поверхности дофаминэргических нейронов и запускающий каскад реакций внутри клетки под воздействием дофамина [50, 322, 533]. В результате этого происходит регуляция концентрации дофамина в синаптической щели [457]. Точковая мутация rs1800497 приводит к снижению количества рецептора на поверхности дофаминэргических нейронов, что сопровождается склонностью к алкоголизму, наркомании, табакокурению и формированием других болезней зависимости [294, 430]. Сам рецептор был открыт Филипом Симаном и сотрудниками в 1974 году [294]. Этот ген был первым клонированным из всех генов дофаминовых рецепторов в 1988 году [408]. Рецептор D2 в высокой концентрации присутствует в полосатом теле, обонятельном бугорке, прилежащем ядре, чёрной субстанции, гипоталамусе, вентральной области покрышки и миндалевидном теле [198, 408, 428]. Аллель rs1800497\*A1 полиморфного варианта гена рецептора дофамина *DRD2/ANKK1* связан со сниженной плотностью рецепторов D2 и, соответственно, со снижением передачи сигналов рецептора дофамина D2 [322, 338, 510].

Проведенные нами молекулярно-генетические исследования показали, что частота аллеля *rs1800497\*AI* гена *DRD2/ANKK1* 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 (Таблица 30).

Таблица 30

Результаты логистической регрессии аллеля *rs1800497\*AI* гена *DRD2/ANKK1* (*rs1800497AI*)

		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 <sup>a</sup>	аллель <i>rs1800497*AI</i>	,408	,157	6,731	1	,009	1,503	1,105	2,045
	Константа	-,074	,096	,590	1	,443	,929		

а. Переменные, включенные на шаге 1: аллель *rs1800497\*AI*.

Таким образом, *rs1800497\*AI* гена *DRD2/ANKK1* 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 *\*AI/\*AI- \*AI/\*A2* гена *DRD2/ANKK1*, было обнаружено, что частота генотипа *rs1800497\*AI/\*AI* 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 ( $\times 3$ ),  $p=0,03$ , 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. 31).

Таблица 31

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 <sup>a</sup>	rs1800497 <i>DRD2</i>			7,856	2	,020			
	rs1800497* <i>A1</i> <i>I/*A1 DRD2</i>	,736	,288	6,529	1	<b>,011</b>	<b>2,087</b>	1,187	3,670
	rs1800497* <i>A2</i> <i>2/*A2 DRD2</i>	-,045	,246	,034	1	,855	,956	,590	1,549
	Константа	-,062	,158	,155	1	,694	,940		

а. Переменные, включенные на шаге 1: Ген rs1800497 *DRD2*

Генотип rs1800497 \*A1/\*A1 гена *DRD2/ANKK1* увеличивает вероятность потребления ПАВ на 108,7% или в два раза ( $p=0,011$ ,  $\text{Exp}(B)= 2,087$ ; 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 следующими исследователями: 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, рядом исследователей 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, Jerson 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 опийной и каннабиноидной зависимостями [322, 338, 510].

На рисунке 36 представлен сравнительный анализ частот генотипов и аллелей в группе зависимых от СК, по сравнению с группой контроля.

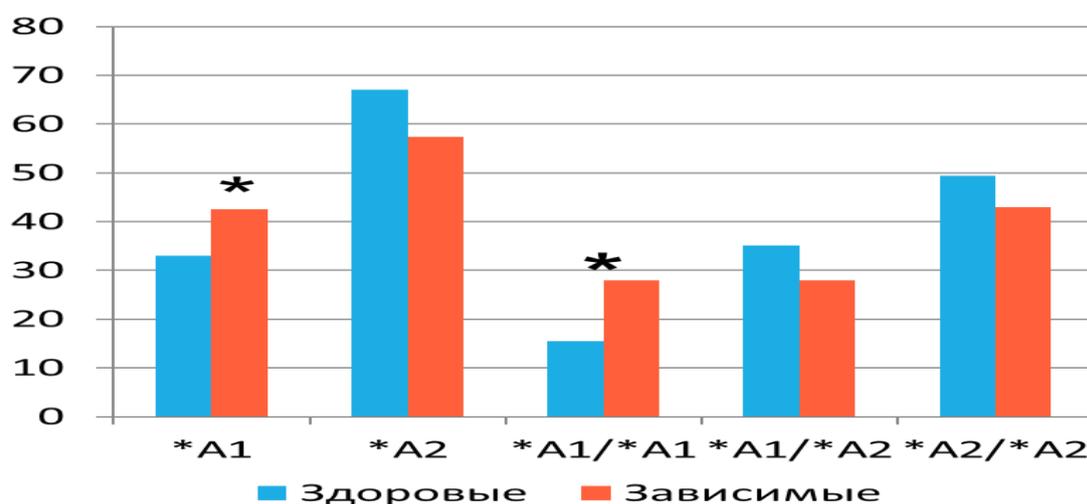


Рисунок 36. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта rs1800497 гена *DRD2/ANKK1*.

Примечание. Статистическая значимость различий между группами: \* - $p=0,03$  - поправка Бонферрони при множественных сравнениях (x3)

Однако, были получены и противоположные результаты, отрицающие связь зависимости и данного аллеля [198, 364, 510]. Вышеуказанные исследования в основном проводились в европейских (и Европейско-американских) популяциях. Также была описана ассоциация полиморфизма rs1800497 гена *DRD2/ANKK1* с развитием зависимости от никотина у европейцев и американцев [319, 428, 430]. 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 опийной и каннабиноидной зависимостями.

#### 6.4.2 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 [11].

При исследовании зависимости от ПАВ одним из генов-кандидатов является ген рецептора D4 дофамина - *DRD4* (rs4646984). Наблюдается его повышенная экспрессия в префронтальной коре – участке мозга, контролирующем поисковое поведение, эмоции, память, внимание и другие высшие функции мозга, что объясняет повышенное внимание исследователей к гену *DRD4* [5, 163, 480, 520].

В результате молекулярно-генетических исследований гена *DRD4* [50, 345, 511] был определен полиморфный участок в 5'-области – варьирующее число tandemных повторов (VNTR) размером в 120 п.н., располагающиеся на 1,2 килобаз выше иницирующего кодона. Наиболее часто встречаются аллели с двумя копиями повтора (от 40% до 81% в различных популяциях мира [520], реже – с одной копией повтора. Известно, что данный район гена *DRD4* содержит сайты связывания нескольких транскрипционных факторов, таких как MECP-1, СЕВ/Р и Sp1 [163, 335]. Это позволило предположить, что VNTR полиморфный локус может играть роль в регуляции транскрипции гена *DRD4*. Последующие исследования с применением клеточных линий млекопитающих показали, что короткий аллель (\*S) повышает транскрипционную активность гена *DRD4* по сравнению с длинным аллелем (\*L) [437].

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 (x3) 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 (x3) 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. 32).

Таблица 32

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 <sup>a</sup>	rs4646984 <i>DRD4</i>			5,888	2	,053			
	rs4646984 $*S/*S$ <i>DRD4</i>	-1,071	,464	5,328	1	<b>,021</b>	,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%,  $p=0,021$ ,  $\text{Exp}(B) = 0,343$ ; 95% [0,138; 0,851].

Сравнительный анализ распределения частот аллелей не выявил различий между группами (рис. 37).

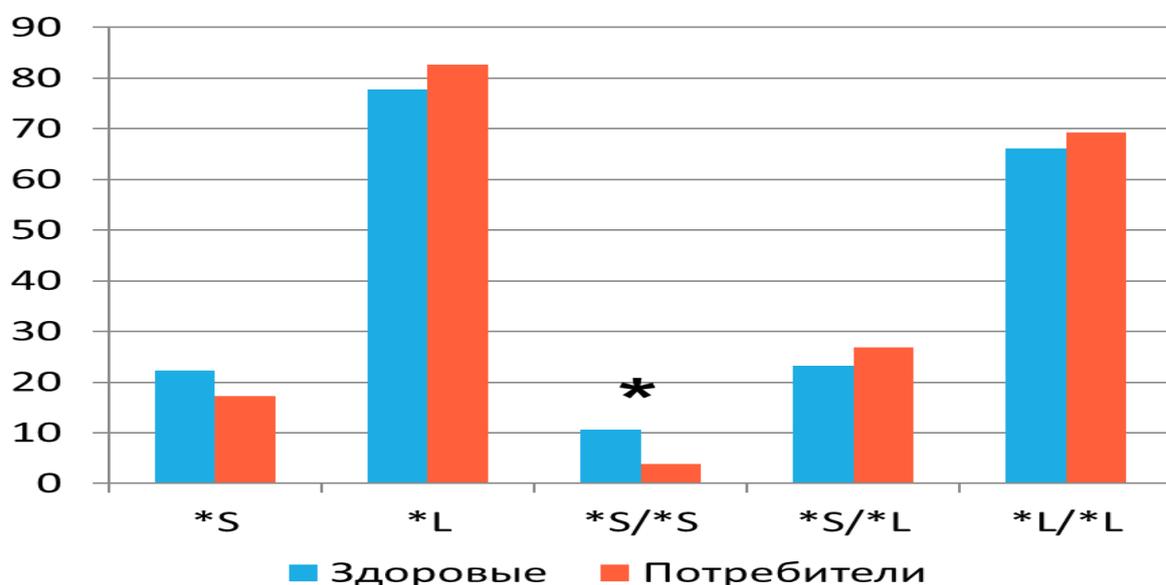


Рисунок 37. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта rs4646984 гена *DRD4*

Примечание. Статистическая значимость различий между группами: \* - $p=0,03$  - поправка Бонферрони при множественных сравнениях (x3)

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).

### **6.4.3. 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) [6, 156, 334]. *SLC6A3* ограничивает активность дофаминергической системы в синапсах путем обратного захвата нейромедиатора в пресинаптическое окончание [16, 142, 511]. 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). Полиморфизм гена *SLC6A3* связан с наличием tandemного повтора с варьирующим числом звеньев (R) размером 40–45 п.н. в 3'-некодирующей области [334]. VNTR-полиморфизм гена *SLC6A3* встречается в диапазоне 3–13 повторов, при этом 9- и 10-звенные повторы встречаются наиболее часто [24, 489, 528].

Blum et al. в 1997-м и A.R. Stolf в 2014-м описана корреляция между VNTR-полиморфизмом гена *SLC6A3* и аддикцией. Asherson et al. (2004) описывает подобную корреляцию с гиперактивным состоянием с нарушением внимания, Du et al. (2011) – с алкоголизмом и рискованным поведением. Показано, что носители генотипов rs28363170\*9/\*9 и \*9/\*10 гена *SLC6A3* более склонны к целому спектру авантюрного (рискованного) поведения (преступность, разнообразие сексуальных партнеров, употребление алкоголя и наркотических средств), чем носители генотипа rs28363170\*10/\*10 гена *SLC6A3* [289, 437, 489, 511, 528]. Fuke et al. (2001) и Van Ness et al. (2005) показано, что данный VNTR-полиморфизм влияет на экспрессию гена *SLC6A3*. При этом, наибольшим уровнем экспрессии обладает аллель rs28363170\*10 гена *SLC6A3*, что, по мнению Karama et al. (2008) приводит к снижению доступности дофамина для рецепторов у носителей аллеля rs28363170\*10 гена *SLC6A3*.

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. 33).

Таблица 33

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 <sup>a</sup>	Аллель rs28363170*9 <i>SLC6A3</i>	,626	,154	16,574	1	<b>,000</b>	1,869	1,383	2,526
	Константа	-,210	,104	4,063	1	,044	,811		

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

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 (x3) 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. 34).

Таблица 34

Результаты логистической регрессии по полиморфному локусу rs28363170 гена *SLC6A3*

	Кoeffициент регрессии В	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	Степень свободы	Значимость (p)	Exp(B)	95% Доверительный интервал для EXP(B)	
							Нижняя граница	Верхняя граница
Шаг 1 <sup>a</sup>	rs28363170 <i>SLC6A3</i>		13,402	2	,001			
	rs28363170*9/*9 <i>SLC6A3</i>	,976	,273	12,753	1	<b>,000</b>	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	

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

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).

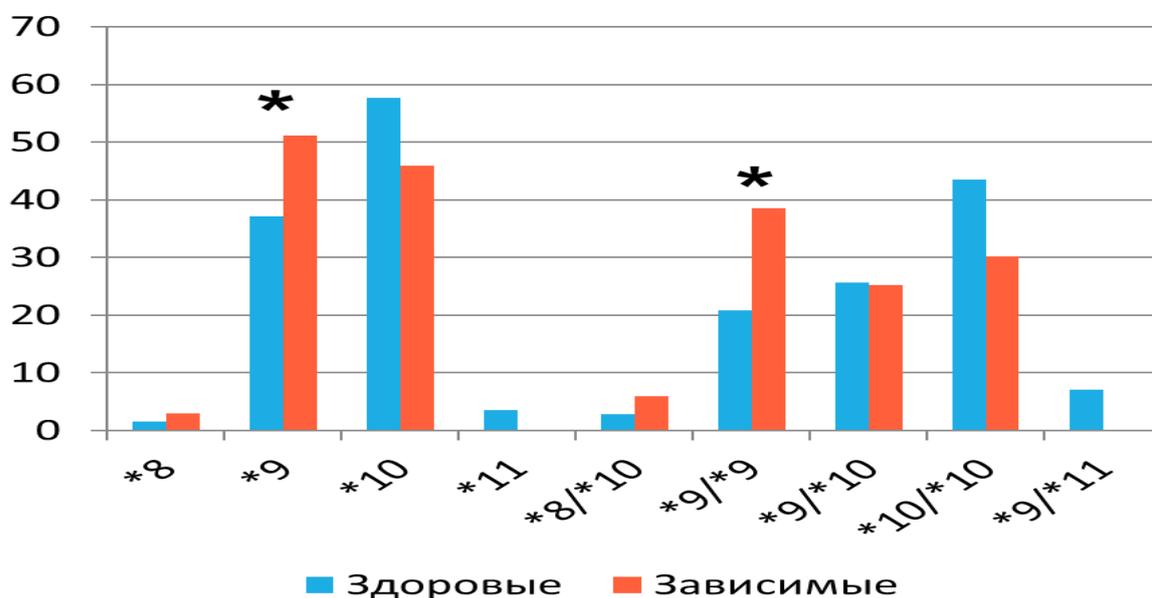


Рисунок 38. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта rs28363170 гена *SLC6A3*

Примечание. Статистическая значимость различий между группами: \* -p=0,03 - поправка Бонферрони при множественных сравнениях (x3)

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 ( $\times 3$ ) 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 [58]. Ряд исследований подтверждают риск развития зависимости от ПАВ, например, алкоголя у европейцев и жителей Южной Америки [98] (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)[289, 437, 489, 511, 528].

Также нами был исследован диаллельный рестрикционный полиморфизм (для детекции используется рестриктаза Msp1 в гене переносчика дофамина *SLC6A3*). При анализе полиморфного варианта rs27072 гена *SLC6A3* было выявлено 2 аллеля и 3 генотипа как в группе опыта, так и в группе контроля (рис. 39).

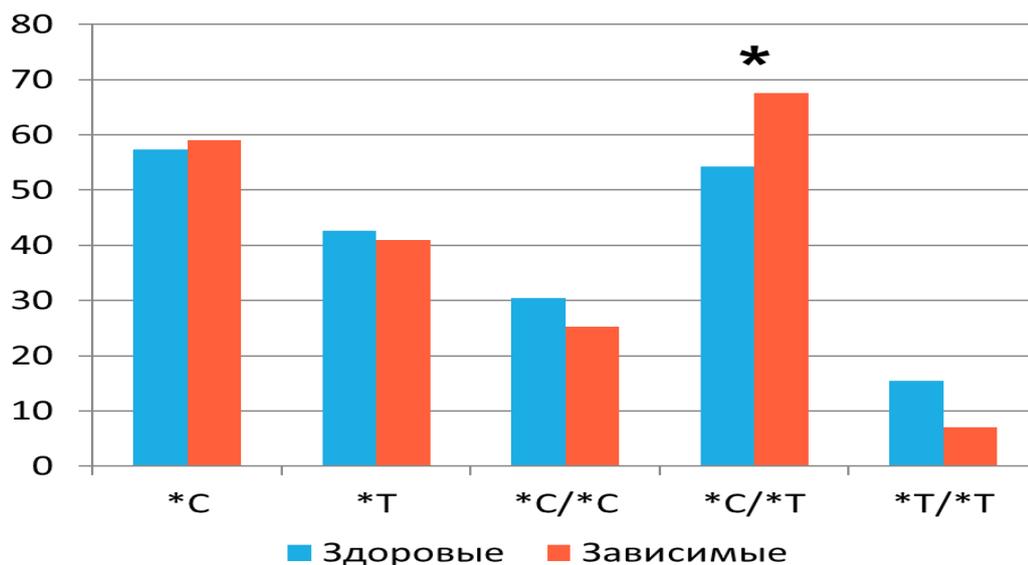


Рисунок 39. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта rs2702 гена *SLC6A3*

Примечание. Статистическая значимость различий между группами: \* –  $p \leq 0,05$

Генотип rs27072\**T*/\**T* гена *SLC6A3*, по мнению Rees et al. (2010), может быть ассоциирован с низкой алкоголизацией и низкой девиацией поведения. В нашем исследовании генотип rs27072\**T*/\**T* гена *SLC6A3* достоверно чаще встречался в группе здоровых людей ( $\chi^2=5,31$ ,  $p=0,02$ ), чем в группе аддиктов синтетических наркотиков (15,47% против 7,14%). Гетерозиготный генотип rs27072\**T*/\**C* гена *SLC6A3* достоверно чаще встречался в опытной группе (67,03% против 54,16%,  $\chi^2=5,34$ ,  $p=0,02$ ). Однако различия частот аллелей не достигали статистически достоверных значений.

#### **6.4.4. Анализ ассоциации полиморфных локусов rs6313 *HTR2A* и rs6296 *HTR1B* 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 [50,98] (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 патерны *HTR*, которые наблюдались при посмертном анализе ткани человеческого мозга самоубийц и молекулярно-генетических исследованиях [190, 306, 455] (New A. S. et al, 2006; Fatemi A. B. et al., 2017).

#### **6.4.5. Анализ ассоциации полиморфных локусов rs6313 гена рецептора серотонина *HTR2A* с развитием зависимости от синтетических катинонов**

Установлено, что серотониновые рецепторы подтипа 5-HT<sub>2A</sub> кодируются геном *HTR2A*. Этот ген у человека, расположен на тринадцатой хромосоме в локусе q14-21. Один из его полиморфных вариантов *C102T* (rs6313), а точнее генотип *\*C/\*C*, определен как фактор, повышающий риск суицидальной напряженности индивида и агрессивного поведения [376]. Установлено, что психотомиметические эффекты агонистов 5-HT<sub>2A</sub> рецепторов реализуются посредством взаимодействия с *HTR2A* апикальных дендритов пирамидных клеток в префронтальной коре [419].

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). При анализе полиморфного варианта rs6313 гена *HTR2A* выявлено 3 генотипа и 2 аллеля. Достоверных различий в распределении частот аллелей и генотипов у исследуемых когорт не обнаружено (рис. 40).

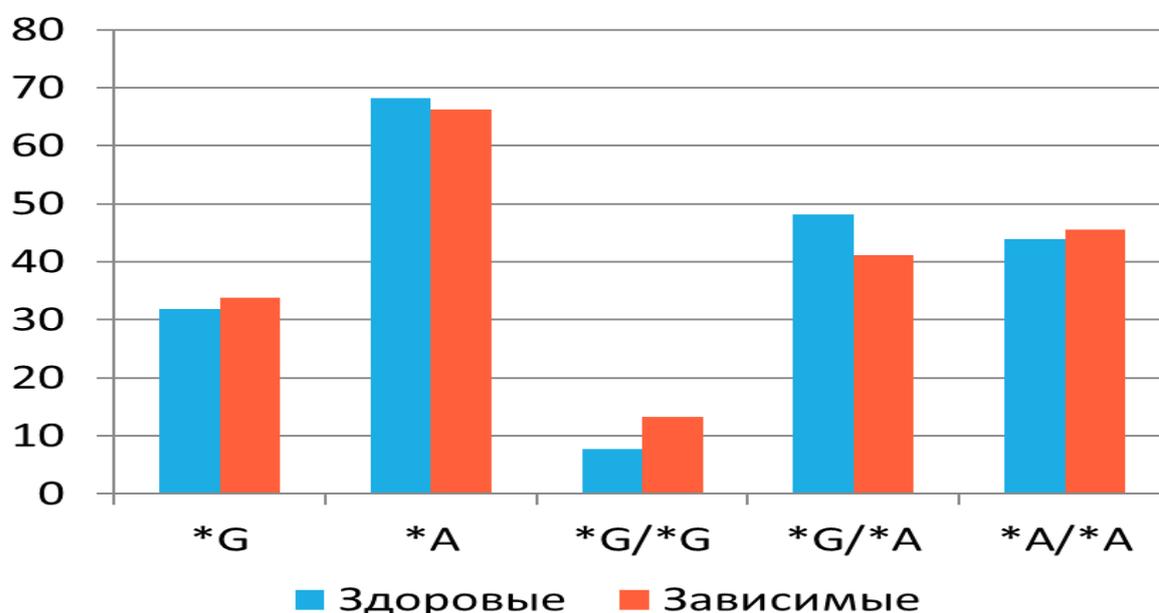


Рисунок 40. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта *rs6313* гена *HTR2A*

Примечание. Отсутствует статистическая значимость различий между группами.

#### 6.4.6. Анализ ассоциации полиморфных локусов *rs6296 HTR1B* с развитием зависимости от синтетических катинонов

У человека рецептор *HTR1B* действует пресинаптически как ауторецептор серотонина, ингибируя высвобождение медиатора из нервных

окончаний, а постсинаптически функционирует как гетерорецептор, т. е. моделирует высвобождение медиатора и на несеротонинергических нервных окончаниях [54]. Ген серотонинового рецептора 1В, как показал Sanders et al. (2001), расположен на шестой хромосоме, в локусе q13 и лишен интронов. Huang et al. (1999) показали, что полиморфный маркер *G861C* (rs6296, точковая мутация по типу трансверсии) в промоторной области может влиять на экспрессию гена и, следовательно, на плотность рецепторов. Достоверных различий в распределении частот аллелей и генотипов в исследованной нами выборке обнаружено не было (рис. 41).

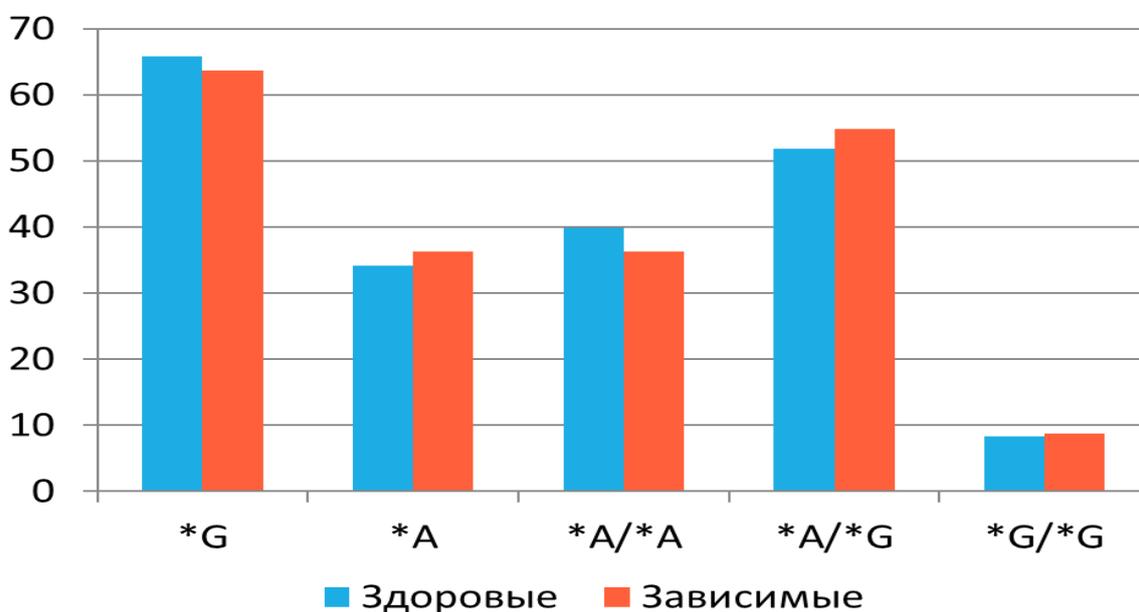


Рисунок 41. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта rs6296 гена *HTR1B*

Примечание. Отсутствует статистическая значимость различий между группами.

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 [368, 403, 507] 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 [368]. В то же время подобные результаты могли быть получены вследствие относительной малочисленности выборки.

Болезни зависимости (наркомания, алкоголизм и другие) – это болезни, имеющие биологические, психологические и социальные основания, характеризующиеся потерей контроля за употреблением, своим психологическим состоянием и социальной жизнью. Они отличаются прогрессивным течением, носят ремитирующий характер с углублением тяжести симптоматики со временем [3, 6]. Анализ степени наследуемости признака, проведенный разными исследователями на близнецовых парах, показал, что коэффициент наследуемости варьирует от 40 до 70 %. Эти данные свидетельствуют о существенном вкладе генетических факторов в развитие зависимости.

На сегодняшний день большое количество исследований посвящено выявлению аллельных вариантов генов предрасположенности к формированию зависимости от психоактивных веществ. В настоящее время перечень основных полиморфных маркеров генов-кандидатов, ассоциированных с различными формами аддикции, очень обширен. Однако практически для каждого гена-кандидата выявлены как положительные, так и отрицательные корреляции с формированием зависимости.

#### **6.5. Анализ клинических и генетических особенностей суицидального поведения зависимых от синтетических катинонов**

Суицид является важной проблемой общественного здравоохранения: на его долю приходится значительная часть общей смертности среди молодежи, особенно мужчин (по данным ВОЗ, почти 2% смертей во всем мире) [4, 319]. Частота суицидов представляет собой один из наиболее объективных показателей психического здоровья общества. Формирование

суицидального поведения, по мнению Б.С. Положия (2014), является сложным медико-социальным феноменом, в истоках которого лежат нарушения биологических, личностно-психологических, клинических, социальных и других факторов. Этиология суицидального поведения является сложной, и результаты близнецовых исследований и исследований приемных детей свидетельствуют о том, что этот вопрос имеет также генетические детерминанты [18]. Так, еще Hume D. и Rousseau J.J. в 1779 году в своем «Эссе о суицидах» отметили, что дети родителей, совершивших суицид, чаще совершают суицидальные поступки в будущем. Возможно, вышеуказанными авторами была высказана первая концепция генетического наследования суицидального поведения. С момента активного исследования нейробиологических механизмов было предположено, что суицидальное поведение опосредуется особенностями нейроаминового обмена [12, 213, 417]. При этом основную роль отводили серотонинэргической системе [1, 14]. Так, например, Fatemi A.V. et. al. (2017) было обнаружено, что низкий уровень серотонина (5-НТ) центральной нервной системы ассоциирован с суицидальным поведением. Подобные исследования подтвердили, что суицидальность, импульсивность и депрессия имеют общую генетическую основу и биологический субстрат дисфункции 5-НТ [13, 14]. Помимо генетических факторов, большинство исследований подтверждают тесную связь между риском самоубийства и расстройствами употребления ПАВ [6]. Так, Inskip et. al. (1998) показали, что риск самоубийства у лиц с алкогольной зависимостью на протяжении жизни оказался выше, чем у лиц с нарушениями настроения. Abruzzi W. и Orro G. (1982) высказали концепцию индукции суицидального поведения с употреблением наркотиков. Более того, результаты самых последних исследований показывают, что унаследованные факторы суицидальной восприимчивости не должны рассматриваться независимо от потребления ПАВ [191, 317]. Согласно некоторым исследованиям на животных, однократное воздействие наркотика отражается

более высокой биоэлектрической активностью вентральных тегментальных нейронов и повышенным высвобождением дофамина в прилежащем ядре [1].

Следует отметить, что в РБ на фоне тенденции к снижению общей летальности от суицидов отмечается повышение уровня смертности от суицидов среди лиц от 12-ти до 30-ти лет [12]. Одной из проблем роста суицидальной напряженности в мире можно считать лавинообразный рост потребления дизайнерских наркотиков и СК в частности [189, 459]. Несмотря на отсутствие эффективного алгоритма предсказания суицида в клинической практике, улучшение распознавания и понимания клинических, психологических, социологических и биологических факторов может способствовать в выявлении лиц с высоким риском и помощи в выборе лечения. Этиология суицидального поведения сложна, но результаты многих исследований показывают важное значение генетических детерминант.

В нашем исследовании мы исследовали полиморфные локусы генов *DRD2/ANKK1* (rs1800497), *DRD4* (rs4646984), *SLC6A3* (rs28363170), *SLC6A3* (rs2702), *HTR2A* (rs6313), *HTR1B* (rs6296) у пациентов с зависимостью от СК, имеющих суицидальные намерения, включая подгруппу индивидуумов (n=74), которые пытались совершить по крайней мере одну попытку самоубийства. Цель данного блока исследований состояла в том, чтобы проверить, играют ли какую-либо роль в развитии зависимости от СК и суицидального поведения различные генотипы выбранных генов. Помимо генетических факторов, большинство исследований подтверждают тесную связь между риском самоубийства и расстройствами употребления ПАВ [67, 88, 234, 512]. Более того, результаты самых последних исследований показывают, что унаследованные факторы суицидальной восприимчивости не должны рассматриваться независимо от потребления ПАВ [49, 513].

Для лиц, злоупотребляющих синтетическими наркотиками, наиболее распространенный способ смерти в состоянии активного потребления, как правило, непреднамеренная (случайная) передозировка и истинное

самоубийство [236, 563]. Однако, то и другое может присутствовать в суицидальном компоненте действий зависимого. В предыдущих исследованиях было показано, что распространенность самоубийств среди умерших от отравления синтетическими катинонами от 7,7 до 18 раз выше, чем в популяции в целом [242, 356]. В 2009 FDA Post Marketing Review нашел доказательства самоубийств и наличия суицидальных мыслей у значительной доли (до 73%) пациентов, систематически злоупотреблявших синтетическими катинонами [394]. За последние пять лет было опубликовано более семидесяти работ о суицидах, так или иначе связанных с приемом СК. При этом основной пик исследований приходится на последние два года, что говорит о крайней актуальности исследуемой нами проблемы [89, 342, 394, 513, 563].

Наше исследование показало, что среди исследуемой группы было 74 (41%) пациента, зависимых от СК, имевших, по крайней мере, одну суицидальную попытку. Также было проанализировано наличие суицидальных мыслей у респондентов КГ. О наличии суицидальных намерений («мыслей») заявили 111 (61%) опрошенных, зависимых от СК. При более углубленном исследовании времени появления суицидальных мыслей было отмечено, что большинство респондентов заявили о суицидальных намерениях (табл. 35) в период АС – 56 (30,8%), что согласуется с литературными данными.

Таблица 35

Наличие суицидальных намерений в различные периоды времени приема СК

Признак	Абс №	Да	%	Нет	%
Интоксикации	182	35	10,6	147	79,4
Абстиненция	182	<b>56</b>	<b>30,8</b>	126	69,2
Вне употребления	182	18	9,9	164	90,1

Примечание. 1. Процент высчитывался от общего числа исследуемых. 2. Некоторые респонденты имели неоднократные суицидальные поступки в разные периоды употребления СК.

Как и в случае с психическими расстройствами, в целом, методологические трудности включают сложность вычленения фенотипа суицидального поведения и выделения генов, ассоциированных с предрасположенностью к суицидам, из генов, связанных с расстройствами настроения и другими психическими заболеваниями, связанными с самоубийствами. Возможность рассмотрения эндофенотипного подхода, включающий в себя определение генов, которые могут быть связаны с наследственными фенотипами, является наиболее верным подходом, применяемым для анализа психиатрических заболеваний, таких как рекуррентная депрессия, различные типы шизофрении [243, 514]. Соответственно, он может быть использован, по нашему мнению, в исследовании феномена суицида как в целом, так и к суицидам больных, зависимых от СК [124].

Обнаруживается все больше доказательств того, что генетические факторы играют важную роль в предрасположенности к самоубийству. Принято считать, что основные механизмы суицидального поведения детерминированы дофаминэргической [319, 371, 510, 559] и серотонинэргической [128, 395, 512, 513, 556] системами. Предложив версию о снижении серотонинэргической нейротрансмиссии у пациентов, совершивших самоубийство, Turecki G. et al. (2003) исследовал гены, кодирующие серотониновый рецептор 1B (*5-HTR1B*), 1D $\alpha$  (*5-HTR1D $\alpha$* ), 1E (*5-HTR1E*), 1F (*5-HTR1F*), 2C (*5-HTR2C*), 5A (*5-HTR5A*) и 6 (*5-HTR6*) в общей выборке из 106 суицидов и 120 нормальных контролей, и определил, что различий в аллельных и генотипических распределениях между группами по любому из исследованных локусов не обнаружено [512]. Более того, дальнейшие исследования Turecki G., Brent D.A., опубликованные в журнале *The Lancet* (2016), о соответствии метода самоубийства с психопатологией индивида также не выявили различий между группами, но показали, что факт принятия решения совершить суицид и принятия решения исполнить его,

может быть детерминирован различными механизмами. Исследования Antyра N., Serretti A, (2013), проведенные на большей выборке, показали связь между различными серотонинергическими генами (гены триптофанагидроксилазы *TPH1*; *TPH2*, ген серотонинового транспортера *5-HTTLPR* в *SLC6A4*; гены серотонинового рецептора: *HTR1A*, *HTR2A*, *HTR1B*, *HTR2C* и моноаминоксидаза *A* Ген: *MAOA*) и суицидальным поведением. Были установлены математически достоверные ассоциации между полиморфизмами гена *TPH1* и гена *5-HTTLPR* и жестоким суицидальным поведением в популяциях европеоидов [556]. Была исследована ассоциация между вариантами гена *HTR2C* и суицидальным поведением в мексиканской популяции, общим числом 183 человека с попыткой суицида в анамнезе и 208 здоровых добровольцев, однако между исследованными полиморфизмами или гаплотипами не было выявлено достоверной связи, но была указана необходимость изучения гена *HTR2C* как фактора риска в патологии суицидального поведения [395]. Исследования дофаминергической системы однозначно указывают на ее вовлеченность в раннюю смертность зависимого, в том числе и по причине суицида [151]. Принимая во внимание вышеупомянутое утверждение, нельзя исключать, что снижение дофаминергической активности также может быть детерминантом попыток самоубийства. Следовательно, мы предположили, что гены, участвующие в метаболизме дофамина, могут участвовать в распространенном этиопатогенезе расстройств, связанных с употреблением алкоголя и других ПАВ, и суицидальном поведении. Результаты предыдущих исследований, посвященных роли дофаминергической системы в развитии алкогольной зависимости, свидетельствуют о том, что гены, опосредующие активность дофаминергической системы, могут являться потенциальными генами-кандидатами для изучения суицидального поведения зависимых от СК.

Нами была проанализирована ассоциация частот генотипов среди групп с попытками суицида в различные фазы интоксикации СК. Были обнаружены

статистически значимые ассоциации в случае суицидальных поступков в фазу интоксикации (табл. 36) и состоянии синдрома отмены (табл. 31) с результатами генотипирования зависимых СК по генам *DRD2/ANKK1* (rs1800497), *DRD4* (rs4646984), *SLC6A3* (rs28363170), *SLC6A3* (rs2702), *HTR2A* (rs6313), *HTR1B* (rs6296).

Таблица 36

Оценка ассоциации изучаемых генетических полиморфизмов и риска суицидальных поступков в период интоксикации.

Ген	<i>DRD2/ANKK1</i> (rs1800497)			<i>DRD4</i> (rs4646984)			<i>SLC6A3</i> (rs28363170)			
Генотип	*A1/ *A1	*A1/ *A2	*A2/ *A2	*L/ *L	*L/* S	*S/* S	*10/ *10	*8/ *10	*9/*10	*9/*9
да %	21,2	20	15,56	20, 2	14,6	42,9	19*	16,7	16,4	100
нет %	78,8	80	84,4	79, 8	85,4	57,1	81	83,3	83,6	0
% об	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Стат. критерии	P=0,728; $\chi^2=0,634$ ; df=2			P=0,201; $\chi^2=3,199$ , df=2			<b>P=0,025; <math>\chi^2=11,055</math>; df=4</b>			
Ген	<i>SLC6A3</i> (rs2702)			<i>HTR2A</i> (rs6313)			<i>HTR1B</i> (rs6296)			
Генотип	*C/*C	*C/*T	*T/* T	*T/*T	*T/* C	*C/* C	*C/* C	*C/* G	*G/ *G	
да %	18	21,2	9,1	22,2	20,8	17,5	21,5	19,8	11, 1	
нет %	82	78,8	90,9	77,8	79,2	82,5	78,5	80,2	88, 9	
% об	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
Стат. критерии	P=0,593; $\chi^2=1,042$ ; df=2			P=0,813; $\chi^2=0,411$ ; df=2			P=0,612; $\chi^2=0,918$ ; df=2			

Примечание: Статистическая значимость различий между группами: \* –  $p \leq 0,05$  (частотный анализ).

Взаимосвязь ответов на вопросы оценивали с использованием непараметрического критерия  $\chi^2$ - Пирсона.

Прослеживаются статистически значимые различия исследуемой группы по частотам гена транспорта дофамина у носителей генотипа rs28363170\*10/\*10 гена *SLC6A3* ( $\chi^2=11,055$ ;  $p=0,025$ ;) у зависимых от СК, имевших попытку суицида в период интоксикации. Можно отметить, что суицидальный риск в состоянии интоксикации встречается чаще у носителей генотипа rs28363170\*10/\*10 гена *SLC6A3*, что можно рассматривать как важный диагностический критерий (табл. 37).

Таблица 37

Оценка ассоциации изучаемых генетических полиморфизмов и риска суицидальных поступков в период абстиненции.

Ген	<i>DRD2/ANKK1</i> (rs1800497)*			<i>DRD4</i> (rs4646984)			<i>SLC6A3</i> (rs28363170)			
Генотип	*A1/ *A1	*A1/ *A2	*A2/ *A2	*L/ *L	*L/* S	*S/* S	*10/*1 0	*8/ *10	*9/*1 0	*9/*9
да %	16,2	17,1	33,3	19, 3	22,9	28,6	22	16,7	19,4	50
нет %	83,8	82,9	66,7	80, 4	77,1	71,4	78	83,3	80,6	50
% об	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Стат. критерии	<b>P=0,05; <math>\chi^2=5,893</math>; df=2</b>			P=0,761; $\chi^2=0,545$ , df=2			P=0,676; $\chi^2=2,323$ ; df=4			
Ген	<i>SLC6A3</i> (rs2702)			<i>HTR2A</i> (rs6313)			<i>HTR1B</i> (rs6296)			
Генотип	*C/*C	*C/*T	*T/* T	*T/*T	*T/* C	*C/* C	*C/* C	*C/* G	*G/ *G	
да %	22	20,3	18,2	11,1	25	20	24,6	18,7	16, 7	
нет %	78	79,7	81,8	88,9	75	80	75,4	81,3	83, 3	
% об	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
Стат. критерии	P=0,949; $\chi^2=0,103$ ; df=2			P=0,308; $\chi^2=2,349$ ; df=2			P=0,603; $\chi^2=1,008$ ; df=2			

Примечание: Статистическая значимость различий между группами: \* –  $p \leq 0,05$  (частотный анализ).

Взаимосвязь ответов на вопросы оценивали с использованием непараметрического критерия  $\chi^2$ - Пирсона.

Анализ данных показывает наличие статистически значимой ассоциации частот полиморфных локусов генотипа rs1800497\*A1/\*A1 гена

*DRD2* с попытками суицида, совершенные в период абстиненции ( $\chi^2=5,893$ ;  $p=0,05$ ). Передача сигналов ДА включает различные когнитивные и аффективные функции, которые зависят от областей мозга, где нейроны ДА иннервируются. Мезокортикальные и мезолимбические ДА-проекции в вентральном стриатуме, соответственно, участвуют в когнитивных функциях, таких как рабочая память и принятие решений. Исследования Е.В. Колесниченко (2015) также показали наличие связи между геном *HTR2A* и суицидальными намерениями, и было продемонстрировано достоверное увеличение риска суицидального поведения у носителей аллеля rs6313\*C гена *HTR2A*.

Анализ данных выявил наличие статистически значимой ассоциации частот полиморфных локусов генотипа rs6313\*C/\*C гена *HTR2A* с формированием суицидальных намерений ( $\chi^2=9,146$ ;  $p=0,01$ ) у зависимых от синтетических катинонов (табл. 38). В нашем исследовании показано, что у зависимых от СК с генотипом rs6313\*C/\*C гена *HTR2A* суицидальные намерения и попытки в анамнезе встречались значительно чаще, по сравнению с исследуемыми с генотипами rs6313\*T/\*T и rs6313\*T/\*C гена *HTR2A*, в том числе и с учетом поправки Бонферрони. Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о важной роли генетических факторов с риском суицидального поведения. Все это позволяет предсказать индивидуальную ответную реакцию на ПАВ конкретного индивида, показать риск формирования суицидального поведения, ее тяжесть и специфические особенности ее протекания. Это может быть полезно и в плане выбора терапии зависимости и превенции суицида наркозависимых.

Таблица 38

Оценка ассоциации изучаемых генетических полиморфизмов и риска суицидальных намерений.

Ген	<i>DRD2/ANKK1</i> (rs1800497)	<i>DRD4</i> (rs4646984)	<i>SLC6A3</i> (rs28363170)
-----	----------------------------------	-------------------------	----------------------------

Генотип	*A1/ *A1	*A1/ *A2	*A2/ *A2	*L/ *L	*L/ S	*S/ S	*10/*1 0	*8/ *10	*9/*1 0	*9/*9
да %	19,2	17,1	15,56	19, 4	12,5	28,6	19	0	16,4	50
нет %	80,8	82,9	84,4	80, 6	87,5	71,4	81	100	83,6	50
% об	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Стат. критерии	P=0,863; $\chi^2=0,294$ ; df=2,			P=0,432; $\chi^2=1,675$ , df=2			P=0,552; $\chi^2=3,033$ ; df=4			
Ген	SLC6A3 (rs2702)			HTR2A (rs6313)**			HTR1B (rs6296)			
Генотип	*C/*C	*C/*T	*T/*T	*T/*T	*T/*C	*C/*C	*C/*C	*C/*G	*G/*G	
да %	10	22	9	37**	18	11,2	17	19,8	11,1	
нет %	90	78	91	63	82	88,8	83	80,2	88,9	
% об	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
Стат. критерии	P=0,13; $\chi^2=4,080$ ; df=2			<b>P=0,01; <math>\chi^2=9,146</math>; df=2</b>			P=0,656; $\chi^2=0,841$ ; df=2			

Примечание: Статистическая значимость различий между группами: \* –  $p \leq 0,05$  (частотный анализ), \*\* –  $p < 0,01$  (частотный анализ с апостериорным тестом Бонферрони).

Взаимосвязь ответов на вопросы оценивали с использованием непараметрического критерия  $\chi^2$ - Пирсона.

Поскольку гены могут лишь частично объяснить суицидальный риск, существует необходимость проведения исследований с попыткой включить социальные и психологические факторы в модель восприимчивости. Учитывая приведенное выше, нами был описан клинический случай описывающий суицидальное поведение у пациента Р. 23 года, жителя г Стерлитамак, Республики Башкортостан.

### *Клинический случай №3*

*Жалобы: на безразличие к окружающему, ощущение «замедления» мыслей, трудности при попытке на чем-либо сосредоточиться, плохой сон, чувство «упадка сил», слабость, повышенную утомляемость, снижение аппетита, мысли о бесперспективности дальнейшего существования, а также о том, что он всем в тягость, желание покончить жизнь самоубийством, желание употребить наркотики, беспокойные сновидения в которых он употребляет наркотики.*

*Из анамнеза: (со слов родственников, со слов пациента): наследственность психопатологически отягощена: дед по линии матери страдал хроническим алкоголизмом, неоднократно госпитализировался в профильные медицинские учреждения, умер в психиатрической больнице. Тетя по линии отца в возрасте 38 лет, на фоне семейных неурядиц, покончила жизнь самоубийством, путем повешения. Обследуемый родился первым из двух детей в родительской семье. Беременность у матери протекала с явлениями гестоза первого и второго триместров, по поводу чего, последняя находилась на лечении в профильных отделениях. Роды срочные, с длительным безводным периодом, и развитием вторичной родовой слабости. При родоразрешении применялась медикаментозная стимуляция родовой деятельности. При рождении - явления механической асфиксии, закричал после проведения реанимационных мероприятий. Оценка по шкале Апгар 4-5 баллов. Рост при рождении - 49см., вес – 2890 гр. К груди был приложен на вторые сутки. Период раннего психофизического развития проходил согласно анатомо-физиологическим закономерностям, однако, со слов матери, был беспокойным, часто просыпался ночами, был легко возбудимым. Первые слова к 9 месяцам, ходить стал в 1 год 2 месяца, фразовая речь с 2 лет, 8 месяцев.*

Формировался капризным, легко возбудимым, обидчивым, среди ровесников стремился занимать лидирующие позиции, а если это у него не получалось, то давал истероформные реакции: кричал, плакал, катался по земле, или полу, топал ногами. В вечернее время долго не мог заснуть, требовал, чтобы кто-то из взрослых по 1,5-2 часа читал ему вслух сказки, если получал отказ, либо сказки читались меньшее время, то начинал плакать, кричать, и в конечном итоге добивался своего. В три года переболел ветряной оспой, более ни чем, в детском возрасте, не болел. Детский сад стал посещать с 3 г. 2 месяца. В новом коллективе адаптировался с трудом, постоянно плакал, сидел в углу, не с кем из детей не общался. Так продолжалось около 4-х месяцев, после чего постепенно стал общаться с детьми, принимать участие в коллективных играх. В дальнейшем, воспитатели детского сада, стали жаловаться родителям обследуемого на то, что последний бьет детей, отбирает у них игрушки, продукты питания, принесенные из дома (яблоки, конфеты, шоколад). В домашних условиях обследуемый все вопросы в свой адрес по поводу поведения, оставлял без ответа, отмалчивался, либо, начинал плакать. На семейном совете, было решено, что в дальнейшем детский сад посещать не будет, а будет находиться под присмотром няни. Воспитание в семье получал по принципу маятникообразного: с одной стороны - мягкая, сердобольная мать, с другой стороны-жесткий, авторитарный, не терпящий возражений - отец. В школу пошел в 6 лет. Учебное заведение выбирал отец пациента. Выбор пал на языковую гимназию, одно из престижных образовательных учреждений города. Мать не разделяла выбор главы семьи, так как, считала, что в гимназии учатся дети из богатых и обеспеченных семей, а у них семья скромная, и ребенок будет это постоянно

ощущать на себе. В новом детском коллективе ребенок адаптировался быстро: легко установил контакты с другими детьми, стал посещать секцию карате вместе с другими одноклассниками. Отношения с учителями в целом складывались неплохо, по отношению к последним всегда вел себя корректно, замечаний по поводу дисциплины не имел. Из предметов наибольшее предпочтение отдавал изучению иностранных языков (испанский, французский) и истории. На спортивном поприще особых успехов не достиг, и в 11 лет, оставил занятия спортом. Пубертат с 13 лет: появилось оволосение по мужскому типу, стал грубеть голос. В поведении стал груб, дерзок, при конфликтных ситуациях стал уходить из дома, ночевал у друзей 1-2 дня, после чего, как не в чем не бывало возвращался домой. Несколько раз в описываемый период был избит отцом, после чего на 1-2 месяца, был спокоен, вежлив, однако, спустя данное время, вновь появлялось оппозиционное поведение. В 15 лет, будучи со всем классом на экскурсии в г. Волгоград, впервые попробовал алкоголь. Состояние опьянения не понравилось, так, как кружилась голова, была тошнота. Дальнейшие эксперименты с алкоголем, решил не продолжать, так как, посчитал, что «это не его». В 11 классе (17 лет), познакомился с девочкой из другой школы, возникли романтические отношения. Для того, чтобы казаться взрослым, стал пробовать курить сигареты. Со слов пациента, первая сигарета не понравилась: было головокружение, слабость во всем теле, однако, спустя несколько минут, эти ощущения прошли, при глубокой затяжке отмечался сильный кашель, слезы. После всех этих проявлений, во рту оставался неприятный привкус, а одежда отдавала табаком. В дальнейшем, употребление никотина не возобновлял. Закончил школу с хорошими

результатами. Дальнейшее образование продолжил в университете по специальности переводчик-синхронист. В новом коллективе адаптировался неплохо, быстро завел новые знакомства, охотно посещал занятия. На втором курсе университета (18 лет), будучи на дне рождения одного из сокурсников, по предложению последнего попробовал курить анашу. Первый опыт употребления растительных наркотиков не понравился: отмечался кашель, першение в горле, слезы, легкое головокружение. Поддавшись уговорам однокурсников, имевших ранее опыт употребления анаши, согласился употребить наркотик, еще раз, спустя несколько дней. Повторная попытка употребления анаши, со слов, была более «удачной»: было ощущение легкости во все теле, отмечался подъем настроения, голова была ясной, ощущался прилив сил. С данного времени, стал употреблять анашу эпизодически: 1-2 раза в неделю. Спустя 3-4 месяца после эпизодического употребления, узнал, что человек, который продавал им наркотик, находится в следственном изоляторе, испытал сильный страх, появилась паника, со слов, «хотелось спрятаться, чтобы ни кто не нашел». В связи с описанными событиями на протяжении 1,5-2 лет, ничего не употреблял, старался не общаться с теми людьми, кто знал того человека, который сидел в тюрьме. В 22 года, закончил университет, по протекции родителей, устроился на работу в одну компанию, которая вела внешнеторговую деятельность, по специальности. В 23 года, прочитав на одном интернет-сайте о «солях», и производимых ими эффектах, решил попробовать, их на себе. С помощью одного из популярных мессенджеров, связался с продавцом, произвел оплату, и в указанном месте, забрал наркотик. Первый раз «соли» попробовал употреблять интраназально. Быстрота наступления эффекта и

*психоактивные феномены понравились пациенту: было сильное ощущение «счастья и радости», казалось, что «могу проникнуть в суть любых вещей», хотелось много ходить, бегать, прыгать, двигаться, очень сильное желание заниматься сексом. Со слов, в первый раз, неприятной неожиданностью оказалось сильное потоотделение, «майку можно было выжимать». В дальнейшем, наркотик стал употреблять с частотой 1-2 раза в неделю, на этом фоне стал худеть, стал мало спать, чувствовать себя разбитым. На вопросы родных о причинах потери в весе, отвечал, что на работе много дел, не всегда хватает времени на еду. Спустя 2-3 недели от начала приема, стал замечать, что в носовых ходах образуются корки, носовые ходы стали болеть, временами появлялась кровоточивость. Прочитав информацию о том, что данные проявления напрямую связаны с интраназальным употреблением наркотика, решил перейти на курение «солей». Эффект от курения наркотика отличался от интраназального употребления, как быстротой наступления (наступал более медленно), так и продолжительностью действия (все заканчивалось спустя 30-40 минут). Из-за боязни быть замеченным в употреблении наркотиков, в дальнейшем, решил употреблять наркотик перорально. К моменту перехода на пероральный прием наркотика, частота употребления составляла 4-5 раз в неделю, а общий стаж употребления «солей» составил 2,5 месяца. Пероральный прием наркотика, со слов, «выгодно» отличался от других способов употребления: эффект развивался медленно (в течении 25-30 минут), затем, в состоянии наступала «ниша», которая длилась от 40 минут, до 1,5 часов. Период последействия составлял от 20 до 30 минут. Спустя 4 месяца после начала употребления, привычным способом (через мессенджер), купить наркотик не*

удалось. Спустя сутки, без наркотика, в состоянии появилась и стала нарастать повышенная утомляемость, нарушился сон, не мог не на чем сосредоточиться, стал ощущать нарастающую тревогу, во сне «видел», как за ним приходит полиция и его арестовывают, что только усиливало пониженное настроение. В описываемом состоянии, не мог ходить на работу, хотелось больше лежать. Свое состояние окружающим и близким объяснял, как «простуда, или вирус». На 4-5 сутки стал отказываться от еды, залеживался в постели, на поставленные вопросы отвечал односложно, внешне выглядел подавленным, обессиленным. Перестал испытывать эмоции, отсутствовал даже вкус пищи. Выбрав момент, когда дома была только домработница, решил повеситься на крюке для люстры. Из маек и полотенце сплел веревку. Привязав веревку к крюку, пытался повеситься. Услышав шум в комнате обследуемого, домработница, вошла в комнату и пресекла попытку самоубийства. Вызванные домой родители немедленно решили обратиться за медицинской помощью. По факту поступка поясняет, что это было его осознанное решение и он незамедлительно повторит это, при первом же удобном случае.

Соматический статус: астенического телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы и видимые слизистые бледные. Доступные пальпации основные группы лимфатических узлов не увеличены. Грудная клетка цилиндрической формы, обе ее половины равномерно участвуют в акте дыхания. Живот мягкий, умеренно болезненный в области левого подреберья, печень несколько увеличена в размерах. Симптомов раздражения брюшины нет. Физиологические отправления в пределах нормы. АД=115/65мм. рт. ст.; пульс=72 в минуту; ЧДД=14 в минуту. Температура=37,5С.

*Неврологический статус: в позе Ромберга неустойчив. Пальценосовую пробу выполняет неточно. Тремор век, пальцев рук. Сухожильные рефлексy несколько оживлены, большие слева. Дермографизм нестойкий, красный.*

*Психический статус: в беседу вступает крайне неохотно. Сидит в согбенной позе, взгляд устремлен в пол, руки сцеплены в замок. Голос тихий, слабомодулированный. В одежде и внешне несколько неряшлив, одежда со следами многочисленных пятен от приема пищи, мятая, не первой свежести. Небрит, волосы на голове сальные. О проблемах с употреблением наркотиков говорит неохотно, пытается убедить врача в том, что пока он «на больничном», нет ничего страшного в том, что он употребляет «соли», т.к. в любое время способен прекратить. Фон настроения снижен до уровня «большой депрессии», с преобладанием явлений адинамии. Внимание фиксировано на внутренних переживаниях. Мышление в несколько замедленном темпе, без структурных нарушений. Не скрывает того, что хотел бы избавиться от «привычки» употреблять соли, которые, по его мнению, «срывают крышу». На уточняющие вопросы не отвечает, о причинах суицидальной попытки отмалчивается, при этом, не считает себя зависимым, уверен в том, что мог бы с проблемой справиться сам, «только времени не хватило» При исследовании памяти - легкое снижение. Интеллект в целом, соответствует возрасту и полученному образованию. К своему состоянию не критичен. Больным себя не считает, соглашается на лечение, под уговорами родственников.*

*Заключение: «Психотическое расстройство, вызванное употреблением других стимуляторов» (F15.3).*

Таким образом, клинический анализ суицидальных намерений и поступков у зависимых от СК выявил значительное число пациентов (41%), зависимых от СК, 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, кто заявил о попытке суицида, совершали суицидальные поступки и действия чаще всего на фоне отмены препарата – 72%; в состоянии одурманивания СК – 19%; в состоянии длительной отмены СК – 9%. Таким образом, можно отметить повышенный суицидальный риск как в популяции в целом, так и среди наркопотребителей «классических» наркотических средств.

При анализе элементов суицидальных намерений и поступков и результатов генотипирования в группе зависимых от СК были выявлены различия по отягощенности с такими параметрами, как: попытки суицида в период абстиненции; попытки суицида, совершенных в состоянии интоксикации и суицидальные намерения.

Нами выявлена статистически достоверная ассоциация повышенной частоты генотипа rs1800497\*A1/\*A1 гена *DRD2* и попытками суицида, совершенными в период абстиненции ( $\chi^2=5,893$ ;  $p=0,05$ ). Статистически достоверная ассоциация обнаружена также между частотой генотипа rs28363170\*10/\*10 гена *SLC6A3* и наличием псевдосуицидов в анамнезе зависимых от СК ( $\chi^2=11,055$ ;  $p=0,025$ ). Выявлена ассоциация между частотой генотипа rs6313\*C/\*C гена рецептора серотонина *HTR2A* и суицидальными действиями в состоянии интоксикации СК ( $\chi^2=9,146$ ;  $p=0,01$ ). В результате исследования не выявлено достоверного повышения частот полиморфных вариантов гена *DRD4* и гена *HTR1B* на наличие суицидальных поступков и намерений.

**6.6 Оценка влияния частот полиморфных вариантов генов *DRD2/ANKK1* (rs1800497), *DRD4* (rs4646984), *SLC6A3* (rs28363170), *SLC6A3* (rs2702), *HTR2A* (rs6313), *HTR1B* (rs6296) на формирование, тяжесть заболевания, развитие острых психотических расстройств у зависимых от синтетических катинонов.**

**6.6.1 Оценка влияния частот исследуемых полиморфных вариантов генов на физические и психические нарушения при интоксикации синтетических катинонов.**

Синтетические катиноны, как нами было показано выше, формируют специфические физические и психические нарушения (чувство эйфории, повышение энергии и внимания) у большинства людей. Однако, согласно обзору литературы, некоторые люди испытывают такие побочные эффекты, как повышенное беспокойство или дисфория как во время потребления СК, так и ряда прочих наркотических агентов [297]. Имеются данные о том, что некоторые из видов физических и психических ответов в ответ на введение наркотика могут быть детерминированы генетически [128, 156, 413, 550]. Например, монозиготные близнецы имеют повышенное сходство в субъективном ответе организма на введение катинонов по сравнению с дизиготными близнецами [513, 564]. Поиск новизны - черта личности, связанная с употреблением наркотических средств, которая ассоциирована с поморфными вариантами генов, контролирующих дофаминергическую и серотонинергическую системы [160, 357, 377, 491, 491, 507]. Таким образом, нами предположена возможность обнаружения влияния исследуемых генов серотонинергической и дофаминергической систем на особенности интоксикации синтетическими катинонами.

Как было описано ранее, клинические проявления интоксикации СК характеризуются физическими и психическими расстройствами. Среди физических расстройств были описаны: тахикардия (85,7%), кожный зуд

(78%), головокружение (78%), резь в глазах (75,3%), слюнотечение (69,8%), икота (67%), потливость (61%), чувство дурноты (57%); тошнота (52,8%), рвота (29%). Интактный организм на регулярную интоксикацию реагирует определенными расстройствами, но степень и интенсивность их проявления носит индивидуальный характер [479]. Иногда, в силу различных обстоятельств, здоровый человек бывает вынужден употреблять спиртное в течение нескольких дней, например, в канун длительного празднования, так называемый традиционный (социокультуральный) мотив приема алкоголя [184, 192, 303]. Это ведет к плохому самочувствию, дискомфорту и вынужденному отказу от продолжения алкоголизации. Для человека, имеющего склонность к зависимости, такая алкоголизация, если не сопровождается передозировкой над уровнем уже поднявшейся толерантности, вполне приемлема. Или описываются случаи крайне некомфортного состояния после введения препаратов группы опия [197]. Например, в случае многократного введения наркотических обезболивающих средств группы опия военнослужащим на путях длительной эвакуации, в условиях, исключающих иную помощь кроме обезболивания, во Вьетнаме и Афганистане [451, 493, 409]. Показательны случаи категорического отказа от опиоидной анальгезии у онкобольных, ввиду плохой переносимости, после 5-7 инъекции наркотического средства, несмотря на выраженную боль [40, 538, 539]. Аналогичное явление можно отметить при употреблении снотворных здоровым человеком и барбитуроманом [48], а также при лечении эпилепсии [45]. Соответственно, нами было предложено исследовать ассоциации выделенных генотипов с формированием негативных соматических реакций организма, в ответ на интоксикацию СК. Были обнаружены статистически значимые ассоциации гена *DRD2/ANKK1* (rs1800497), гена *HTR2A* (rs6313) и

гена *HTR1B* (rs6296) и негативных физических расстройств организма при начале потребления СК, что мы отразили в нижеприведенных таблицах 39-40.

Таблица 39

Оценка ассоциации полиморфных вариантов *DRD2/ANKK1* (rs1800497) и формирования соматических расстройств организма при интоксикации СК.

Ген	rs1800497*A1/*A1 гена <i>DRD2/ANKK1</i>		rs1800497*A1/*A2 гена <i>DRD2/ANKK1</i>		rs1800497*A2/*A2 гена <i>DRD2/ANKK1</i>		Стат. Данные		
	+	-	+	-	+	-	P	Хи-кв	Df
Кожный зуд	19	82	15	20	6	40	<b>0,0029**</b>	<b>11,629</b>	<b>2</b>
	47,5%	57,75%	37,50%	14,08%	15,0%	28,17%			
Потливость	58	43	23	12	30	16	0,445	1,4013	2
	52,25%	60,56%	20,72%	16,90%	27,03%	2,54%			
Икота	11	90	3	32	3	43	0,689	0,742	2
	64,71%	54,55%	17,65%	19,39%	17,65%	26,06%			
Гиперсаливация	29	77	9	22	17	24	<b>0,0487*</b>	<b>8,435</b>	<b>2</b>
	42,73%	66,69%	16,36%	15,47%	30,91%	17,83%			
Резь в глазах	23	78	8	27	14	32	0,583	1,078	2
	51,11%	56,93%	17,78%	19,71%	31,11%	23,36%			
Чувство дурноты	45	56	16	19	17	29	0,640	0,889	2
	57,69%	53,85%	20,51%	18,27%	21,79%	27,88%			
Тошнота	48	53	20	15	18	28	0,273	2,594	2
	55,81%	55,21%	23,26%	15,63%	20,93%	29,17%			
Рвота	49	52	20	15	18	28	0,268	2,630	2
	56,31%	54,74%	22,99%	15,79%	20,69%	29,47%			
Головокружение	19	82	15	20	6	40	<b>0,0029**</b>	<b>11,629</b>	<b>2</b>
	47,5%	57,75%	37,50%	14,08%	15,0%	28,17%			

Примечание: 1. «+» – наличие указанного признака, «-» – отсутствие.

2. Статистическая значимость различий между группами: \* –  $p \leq 0,05$  (частотный анализ).

3. Взаимосвязь ответов на вопросы оценивали с использованием непараметрического критерия  $\chi^2$ - Пирсона

Оценка полученных данных показала, что у носителей генотипа rs1800497\*A1/\*A1 гена *DRD2* отмечена статистически значимая ассоциация с

формированием физических расстройств организма в интоксикации СК. Так, например, явление кожного зуда (при первых пробах СК) статистически значимо чаще отсутствовало или быстро редуцировалось у 82 (57,75%) ( $p=0,0029$ ), отсутствие или быстрая редукция гиперсаливации – у 77 (66,69%) ( $p=0,0487$ ), головокружения – у 82 (57,75%) ( $p=0,0029$ ) зависимых от СК носителей полиморфного варианта rs1800497\*A1/\*A1 гена рецептора дофамина *DRD2*. В то же время, отсутствие статистически значимых различий в таких проявлениях, как тошнота – у 53 (55,21%) ( $p=0,273$ ), рвота – у 52 (54,74%) ( $p=0,268$ ) пациентов, может указывать как на ассоциации этих признаков с генотипом rs1800497\*A1/\*A1 гена *DRD2*, так и отсутствие грубого токсического воздействия СК на организм.

Оценка полученных данных показала, что у носителей генотипа rs6313\*C/\*C гена *HTR2A* отмечалась ассоциация с формированием физических расстройств организма при интоксикации СК. Так, например, явление гиперсаливации (при первых пробах СК) статистически значимо отсутствовало или быстро редуцировалось у 63 (77,8%) зависимых от СК ( $\chi^2=8,056$ ;  $p=0,01$ ), чувство рези в глазах (наличие «песка» в глазах) у 66 (81,5%) ( $\chi^2=5,497$ ;  $p=0,05$ ) носителей генотипа rs6313\*C/\*C гена *HTR2A*, что показано на таблице 40.

Таблица 40

Оценка ассоциации полиморфных вариантов *HTR2A* (rs6313) и формирования соматических расстройств организма при интоксикации СК

Ген		rs6313*T/*T гена <i>HTR2A</i>		rs6313*T/*C гена <i>HTR2A</i>		rs6313*C/*C гена <i>HTR2A</i>		Стат. Данные		
		+	-	+	-	+	-	P	Chi- кв	Df
Кожный зуд	N	2	95	16	58	22	59	0,09	4,616	2
	%	7,4	92,6	21,6	78,4	27,2	72,8			
Потливость	N	15	12	45	29	51	30	0,79	0,468	2
	%	55,6	44,4	60,8	39,2	63	37			
Икота	N	3	24	10	64	4	77	0,17	3,475	2
	%	11,1	88,9	13,5	86,5	5	95			
Гиперсаливация	N	6	21	31	43	18	63	<b>0,01**</b>	<b>8,056</b>	<b>2</b>
	%	22,2	77,8	41,9	58,1	22,2	77,8			
Резь в глазах	N	5	22	25	49	15	66	<b>0,05*</b>	<b>5,497</b>	<b>2</b>
	%									

	%	18,5	81,5	33,8	66,2	15,5	81,5			
Чувство дурноты	N	11	16	31	43	36	45	0,92	0,160	2
	%	40,7	59,3	41,9	58,1	44,4	55,6			
Тошнота	N	8	19	40	34	38	43	0,09	4,741	2
	%	29,6	70,4	54	46	47	53			
Рвота	N	13	14	35	39	39	42	0,99	0,012	2
	%	48,2	51,8	47,3	52,7	48,2	51,8			
Головокружение	N	15	12	38	36	44	37	0,9	0,2	2
	%	55,6	44,4	51,4	48,6	54,3	45,7			

Примечание: 1. «+» – наличие указанного признака, «-» – отсутствие.

2. Статистическая значимость различий между группами: \* –  $p \leq 0,05$  (частотный анализ).

3. Взаимосвязь ответов на вопросы оценивали с использованием непараметрического критерия  $\chi^2$ - Пирсона

Оценка полученных данных показала, что у носителей генотипа rs6296\*C/\*G гена *HTR1B* отмечалась ассоциация физических нарушений в состоянии интоксикации СК, как отсутствие или снижение явления гиперсаливации при первых пробах СК, которое статистически значимо отсутствовало или быстро редуцировалось у 76 (78,3%) зависимых от СК ( $\chi^2 = 7,247$ ;  $p=0,02$ ).

Нами определено, что у носителей генотипа rs6296\*C/\*G гена *HTR1B* отмечена статистически значимая ассоциация с формированием физических расстройств организма при интоксикации СК (табл. 41).

Таблица 41

Оценка ассоциации полиморфных вариантов *HTR1B* (rs6296) и формирования соматических расстройств организма при интоксикации СК.

Ген		rs6296*C/*C гена <i>HTR1B</i>		rs6296*C/*G гена <i>HTR1B</i>		rs6296*G/*G гена <i>HTR1B</i>		Стат. Данные		
		+	-	+	-	+	-	P	Chi- кв	Df
Кожный зуд	N	10	57	25	72	5	13	0,21	3,11	2
	%	15	85	25,7	74,3	27,8	72,2			
Потливость	N	48	19	53	44	10	8	0,07	5,062	2
	%	71,6	28,4	54,6	45,4	55,6	44,4			
Икота	N	6	61	11	86	0	18	0,31	2,32	2
	%	9	91	11,4	88,6	0	100			
Гиперсаливация	N	27	40	21	76	7	11	<b>0,02*</b>	<b>7,247</b>	<b>2</b>
	%	40,3	59,7	21,7	78,3	38,9	61,1			

Резь в глазах	N	14	53	25	72	6	12	0,52	1,3	2
	%	20,9	79,1	25,7	74,3	33,3	66,7			
Чувство дурноты	N	29	38	41	56	8	10	0,98	0,37	2
	%	43,3	56,7	42,3	57,7	44,4	55,6			
Тошнота	N	26	41	50	47	10	8	0,2	3,133	2
	%	38,8	61,2	51,5	48,5	55,6	44,4			
Рвота	N	28	39	52	45	7	11	0,24	2,853	2
	%	41,8	58,2	53,6	46,4	38,9	61,1			
Голово-кружение	N	40	27	48	49	9	9	0,41	1,749	2
	%	59,7	40,3	49,5	50,5	50	50			

Примечание: 1. «+» – наличие указанного признака, «-» – отсутствие.

2. Статистическая значимость различий между группами: \* –  $p \leq 0,05$  (частотный анализ).

3. Взаимосвязь ответов на вопросы оценивали с использованием непараметрического критерия  $\chi^2$ - Пирсона

Нами были проанализированы ассоциации исследуемых полиморфных вариантов генов с психическими нарушениями в состоянии интоксикации СК. В результате исследования нами были выявлены статистически достоверные ассоциации частот исследуемых генов рецептора дофамина *DRD2/ANKK1* (rs1800497) (таблица 42), гена рецептора серотонина 2-го типа *HTR2A* (rs6313) (таблица 43) и гена рецептора серотонина 1-го типа *HTR1B* (rs6296) (таблица 44) с клиническими проявлениями эйфории, что согласуется с результатами сторонних исследований. Описано, что дисфункция передачи сигналов серотонина связана с патогенезом аутизма, обсессивно-компульсивного расстройства, расстройств настроения и шизофрении [111]. В то же время, гиподисфункция передачи сигналов серотонина участвует в патогенезе депрессии, тревожности и обсессивно-компульсивного расстройства и связана с полиморфностью галлюцинаторных проявлений и психоза при потреблении ЛСД и амфетамина [224, 403]. Однако, экспериментальные данные поддерживают несколько кажущихся непримиримых теорий, предполагающих, что 5-НТ нейроны опосредуют поведенческое торможение, аверсивную обработку или сигнализацию о награде при употреблении ПАВ [377]. В то же время, неоспоримо, что, благодаря широко распространенным проекциям этих нейронов на передний мозг, как систематическое употребление наркотика может перенастроить нервные цепи на восприятие удовольствия, повысить положительные эмоции, так и дисфункция этой

системы может формировать поисковую стратегию в отношении наркотического средства [150, 315, 452, 477].

Таблица 42

Оценка ассоциации полиморфных вариантов гена *DRD2/ANKK1* (rs1800497) с клиническими элементами эйфории.

Генотип	rs1800497* <i>A1</i> /* <i>A1</i> гена <i>DRD2/ANKK1</i>		rs1800497* <i>A1</i> /* <i>A12</i> гена <i>DRD2/ANKK1</i>		rs1800497* <i>A1</i> /* <i>A12</i> гена <i>DRD2/ANKK1</i>		Стат. значения		
	+	-	+	-	+	-	р	Хи-кв	Df
<b>Телесный комфорт*</b>	48	53*	14	21	29	17	<b>0,041</b>	<b>5,777</b>	2
	52,75 %	58,24 %	15,38 %	23,08 %	31,87 %	18,68 %			
<b>Наслаждение*</b>	61*	40	17	18	34	12	<b>0,049</b>	<b>5,518</b>	2
	44,46 %	57,14 %	20,18 %	25,71 %	35,36 %	17,14 %			
Блаженство	45	56	20	15	23	23	0,423	1,716	2
	51,14 %	59,57 %	22,73 %	15,96 %	26,14 %	24,47 %			
Чувство всемогущества	35	66	10	25	17	29	0,719	0,65	2
	56,45 %	55% %	16,13 %	20,83 %	27,42 %	24,17 %			
Ощущение умения летать	28	73	9	26	14	32	0,891	0,229	2
	54,9% %	55,73 %	17,65 %	19,85 %	27,45 %	24,43 %			
<b>Просветление мышления*</b>	50*	51	10	25	23	23	<b>0,049</b>	<b>5,071</b>	2
	60,24 %	51,52 %	12,05 %	25,25 %	27,71 %	23,23 %			
Повышение работоспособности	61	40	17	18	24	22	0,396	1,849	2
	59,80 %	50% %	16,67 %	22,50 %	23,53 %	27,50 %			
Страх преследования	45	56	11	24	18	28	0,383	1,915	2
	60,81 %	51,85 %	14,86 %	22,22 %	24,32 %	25,93 %			
Мистические переживания	11	90	6	29	4	42	0,476	1,482	2
	52,38 %	55,9% %	28,57 %	18,01 %	19,05 %	26,09 %			
Переживания ужаса/ страха	47	54	15	20	21	25	0,931	0,141	2
	56,63 %	54,55 %	18,07 %	20,20 %	25,30 %	25,25 %			

Примечание: 1.«+» – наличие указанного признака, «-» – отсутствие.

2.Статистическая значимость различий между группами: \* –  $p \leq 0,05$  (частотный анализ).

3.Взаимосвязь ответов на вопросы оценивали с использованием непараметрического критерия  $\chi^2$ - Пирсона

Оценка данных, представленных в таблице 43, показывает наличие статистически значимого влияния наличия генотипа rs6313\*T/\*T гена *HTR2A* на клинические проявления эйфории в виде наслаждения у 22 (81,5%) респондентов ( $\chi^2=5,778$ ;  $p=0,05$ ). Носители этого генотипа преобладали среди тех, кто показал наличие эйфории с клиническими проявлениями в виде блаженства на фоне интоксикации СК.

Таблица 43

Оценка ассоциации полиморфных вариантов гена *HTR2A* (rs6313) с клиническими элементами эйфории.

Ген	Признак	rs6313*T/*T гена <i>HTR2A</i>		rs6313*T/*C гена <i>HTR2A</i>		rs6313*C/*C гена <i>HTR2A</i>		Стат. данные		
		+	-	+	-	+	-	p	Хи-кв	df
Телесный комфорт	N	33	14	39	35	39	42	0,833	0,364	2
	%	48,2	51,8	52,7	47,3	48,2	51,8			
<b>Наслаждение*</b>	N	22*	5	45	29	45	36	<b>0,05</b>	<b>5,778</b>	2
	%	81,5	18,5	60,8	39,2	55,6	44,4			
Блаженство	N	18	9	34	40	36	45	0,116	4,293	2
	%	66,7	33,3	46	54	44,4	55,6			
Чувство всемогущества	N	9	18	28	46	25	56	0,655	0,844	2
	%	33,3	66,7	37,8	62,2	30,9	69,1			
Ощущение «умения» летать	N	8	19	21	53	22	59	0,966	0,069	2
	%	29,6	74	28,4	71,6	27,2	72,8			
Просветление мышления	N	14	13	29	45	40	41	0,346	2,118	2
	%	51,8	48,2	39,2	60,8	49,4	50,6			
Повышение работоспособности	N	11	16	46	28	45	36	0,157	3,699	2
	%	40,7	59,3	62,2	37,8	55,6	44,4			
Страх преследования	N	13	14	29	45	32	49	0,691	0,738	2
	%	48,2	51,8	39,2	60,8	39,5	60,5			
Мистические переживания	N	3	24	8	66	10	71	0,953	0,094	2
	%	11,1	88,9	10,8	89,2	12,4	87,6			
Переживания ужаса/страха	N	15	12	33	41	35	46	0,523	1,295	2
	%	55,6	44,4	44,6	55,4	43,2	56,8			

Примечание: 1. «+» – наличие указанного признака, «-» – отсутствие.

2. Статистическая значимость различий между группами: \* –  $p \leq 0,05$  (частотный анализ).

3. Взаимосвязь ответов на вопросы оценивали с использованием непараметрического критерия  $\chi^2$ - Пирсона

Серотонинергическая (5-НТ, 5-hydroxytryptamine) система отвечает за регуляцию активности нейронов в широких областях мозга. Это особенно важно для модуляции поведенческих и физиологических функций, таких как настроение, сон и аппетит [260, 262]. Исследования Liu Z. et al. (2014) показывают, что полиморфизм в генах рецептора 1В (*HTR1B*) гидрокситриптамина может изменять уровень экспрессии в клетках мозга и приводить к наркомании, главным образом, героиновой зависимости [233, 465]. Было установлено, что полиморфизм *G861C* в *HTR1B* ассоциируется с желанием повторить прием героина. Этот полиморфизм был обнаружен на значительно более высокой частоте в общей популяции и, как известно, изменял экспрессию *HTR1B* [237, 465, 524]. Исследования китайской популяции ханьцев обнаружили, что ген *HTR1B* может быть связан с героиновой зависимостью [432]. Было показано, что наличие аллеля *G* гена рецептора серотонина 1-го типа *HTR1B* также характерно для курильщиков [233], зависимых от алкоголя [206], и людей с обсессивно-компульсивным расстройством [368].

Оценка данных, представленных в таблице 44, выявила наличие статистически значимой ассоциации генотипа rs6296\**C*/\**C* гена *HTR1B* с клиническими элементами эйфории, которые проявлялись в виде ощущения всемогущества у 27 (40,3%) ( $\chi^2=7,829$ ;  $p=0,01$ ) и повышения работоспособности у 45 (67,2%) ( $\chi^2=7,856$ ;  $p=0,01$ ) зависимых от СК. Носители этого генотипа преобладали среди тех, кто показал наличие выраженной эйфории в виде ощущения всемогущества и повышения работоспособности при интоксикации СК.

Оценка ассоциации полиморфных вариантов гена *HTR1B* (rs6296) с  
клиническими проявлениями эйфории

Ген		rs6296*C/*C гена <i>HTR1B</i>		rs6296*C/*G гена <i>HTR1B</i>		rs6296*G/*G гена <i>HTR1B</i>		Стат. данные		
		+	-	+	-	+	-	p	Хи- кв	df
Телесный комфорт	N	29	38	52	45	10	8	0,379	1,936	2
	%	43,3	56,7	53,6	46,4	55,6	44,4			
Наслаждение	N	40	27	61	36	11	7	0,917	0,171	2
	%	59,7	40,3	62,9	37,1	61,1	38,9			
Блаженство	N	28	29	50	47	10	8	0,381	1,925	2
	%	41,8	58,2	51,5	48,5	55,6	44,4			
<b>Чувство всемогущества*</b>	N	27	40*	25	72	10	8	<b>0,01</b>	<b>7,829</b>	2
	%	40,3	59,7	25,8	74,2	55,6	44,4			
Ощущение умения летать	N	20	47	24	73	7	11	0,431	1,682	2
	%	29,9	70,1	24,7	75,3	38,9	61,1			
Просветление мышления	N	35	32	40	57	8	10	0,378	1,944	2
	%	52,2	47,8	41,2	58,8	44,4	55,6			
<b>Повышение работоспособности*</b>	N	45*	22	45	52	12	6	<b>0,01</b>	<b>7,856</b>	2
	%	67,2	32,8	46,4	53,6	66,7	33,3			
Страх преследования	N	31	36	37	60	6	13	0,465	1,528	2
	%	46,3	53,7	38,1	61,9	33,3	66,7			
Мистические переживания	N	9	58	9	88	3	15	0,553	1,184	2
	%	13,4	86,6	9,3	90,7	16,7	83,3			
Переживания ужаса / страха	N	30	37	47	50	6	12	0,489	1,428	2
	%	44,8	55,2	48,5	51,5	33,3	66,7			

Примечание: 1. «+» – наличие указанного признака, «-» – отсутствие.

2. Статистическая значимость различий между группами: \* –  $p \leq 0,05$  (частотный анализ).

3. Взаимосвязь ответов на вопросы оценивали с использованием непараметрического критерия  $\chi^2$ - Пирсона

Структура наркотического опьянения и вызываемые психопродуктивные нарушения могут быть специфичны, в зависимости от вида наркотического средства и генетического статуса особенностей организма [332]. При употреблении катинонов одним из наиболее характерных и субъективно ожидаемых признаков была аллопсихическая деперсонализация – дереализационные изменения в состоянии интоксикации [566]. Молекулярные основы подобных изменений восприятия ассоциируются

с подавлением активности серотонинэргической и дофаминэргической и повышением активности опиатной систем регуляции [434] и вовлеченностью в этот процесс основных контролирующих генов приведенных систем [397].

Наибольшая концентрация подобных изменений нами обнаружена у носителей аллеля rs1800497\**A1* гена рецептора дофамина *DRD2*. У 76 (58,46%) выявлена статистически значимая ассоциация ( $p=0,031$ ) аллопсихической деперсонализации (дереализации) и наличием генотипа rs1800497\**A1*/\**A1* гена *DRD2*.

Основные клинические эффекты СК – повышенное настроение, чувство сильной эйфории, чувство благополучия, повышенной самооценки, тахипсихия, моторное возбуждение, пониженное восприятие усталости, повышенная концентрация внимания, бдительности, разговорчивость, эмпатия, растормаживание, чувство ускорения и мягкая сексуальная стимуляция [372, 429, 506, 523].

Анализ полученных данных показал (табл. 45) статистически значимую ассоциацию частот генотипа rs1800497\**A1*/\**A1* гена *DRD2*, с клиническими проявлениями в виде дереализационных нарушений: постоянного изменения формы предметов у 76 (58,46%) ( $\chi^2=8,306$ ;  $p=0,031$ ) и изменения расстояния до предметов у 32 (58,18%) ( $\chi^2=6,048$ ;  $p=0,048$ ) в состоянии интоксикации СК. Таким образом, можно предположить, что особенности дереализационных переживаний (одного из характерных психических проявлений интоксикации СК) могут быть ассоциированы с носительством генотипа rs1800497\**A1*/\**A1* гена *DRD2*.

Оценка ассоциации полиморфных вариантов гена *DRD2/ANKK1* (rs1800497)  
на особенности дереализационных переживаний.

Ген	rs1800497*A1/* A1 гена <i>DRD2</i>		rs1800497*A1/* A2 гена <i>DRD2</i>		rs1800497*A2/* A2 гена <i>DRD2</i>		P	Хи- кв	df
	+	-	+	-	+	-			
<b>Менялись размеры окружающих предметов</b>	76*	25	25	10	29	17	<b>0,031</b>	<b>8,306</b>	2
	58,46%	48,08%	19,23%	19,23%	22,31%	32,69%			
Разговор с неодушевленными предметами	18	83	4	31	13	33	0,141	3,914	2
	51,43%	56,46%	11,43%	21,09%	37,14%	22,45%			
<b>Изменение расстояния предметов*</b> до	32*	69	5	30	18	28	<b>0,048</b>	<b>6,048</b>	2
	58,18%	54,33%	9,09%	23,62%	32,73%	22,05%			
Необычные ощущения в теле	35	66	7	28	16	30	0,245	2,811	2
	60,34%	53,23%	12,07%	22,58%	27,59%	24,19%			

Примечание: 1. «+» – наличие указанного признака, «-» – отсутствие.

2. Статистическая значимость различий между группами: \* –  $p \leq 0,05$  (частотный анализ).

3. Взаимосвязь ответов на вопросы оценивали с использованием непараметрического критерия  $\chi^2$ - Пирсона

Исследования генотипических ассоциаций с клиническими особенностями заболевания основаны на сравнении распределении генотипов и клинических признаков. 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 в исследовании Ross J. R. et al., 2005. Berrettini W. A., 2017 описывает ассоциацию генов *DRD2/ANKK1* (rs1800497) и *HTR2A* (rs6313) 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.

### **6.6.2 Оценка ассоциации частот исследуемых полиморфных вариантов генов и формирования и течения зависимости от синтетических катинонов.**

Нами были обнаружены ассоциации частот полиморфных вариантов генов *DRD2/ANKK1* (rs1800497), *DRD4* (rs4646984), *SLC6A3* (rs28363170), *SLC6A3* (rs2702), *HTR2A* (rs6313), *HTR1B* (rs6296) и формирования, течения и тяжести заболевания у зависимых от СК.

Интересен феномен роста толерантности у зависимых, причины которого исследователи трактуют по-разному уже более сотни лет. Одно из предположений гласит, что организм формирует способность к быстрой метаболизации наркотического средства [534, 541], но при этом увеличения концентрации метаболитов [488] или ускорения их выведения исследователи не обнаруживают [454]. Другие авторы высказывают предположение о повышении резистентности тканей к наркотикам. В то же время, ткани животных, находящиеся под систематической опытной искусственной наркотизацией в отсутствии выбора, не всегда показывают отличия от тканей здоровых животных *in vitro* при контакте с наркотическим средством [208, 481]. Была описана условно-рефлекторная теория толерантности, основанная

на теории доминирующих эффектов условных рефлексов, описанной И.П. Павловым (1904), – «поведенческая», или «физически приспособительная», толерантность [200, 547]. Объяснения подобного предположения заключались в частичном приспособительном контроле внешних проявлений изменения сознания на фоне относительно длительного приема ПАВ. Krasnegor (1977) описывает различия в способности маскирования признаков одурманивания у новичка и наркозависимого со стажем и приходит к выводу, что это результат обучения, вынужденной тренировки и протекает этот феномен согласно механизмам формирования условных рефлексов. Слабость подобной теории показывает невозможность контроля за своим состоянием у потребителей таких наркотических средств, как психоделики, при приеме которых контроль за действиями и поведением практически невозможен, но рост толерантности ярко выражен и прогрессирует [134, 481]. Наиболее современной и достоверной на сегодняшний момент следует считать теорию адаптации системы подкрепления. Как один из моментов вовлечения защитной системы и роста толерантности можно предположить временные различия в формировании максимальных величин потребления ПАВ и последующего «плато» толерантности [353]. Так, например, рост толерантности в 2,8–3,7 раза при зависимости от алкоголя формируется от года до 2,46 лет [1, 439], при зависимости от опиума такой рост отмечается через две–три недели [211, 379], а при злоупотреблении дизайнерскими катинонами уже за 5–14 дней [131, 332, 458]. Клинически исследованный факт роста толерантности, особенности его этапности и различия его протекания в зависимости от индивида предполагает вовлечение нескольких систем в ее формирование. Соответственно, рассмотрение изменения устойчивости к ПАВ только на клеточном уровне может дать неполные или ложные объяснения данному феномену. Анализируя повышенный рост толерантности и наличие аналогичных результатов у относительно большой выборки независимых исследований, можно высказать

мнение об общности индивидуальных особенностей каждого конкретного организма [248].

Таблица 46

Оценка ассоциации полиморфных вариантов исследуемых генов и формирования толерантности к СК

Ген	<i>DRD2/ANKK1</i> (rs1800497)			<i>DRD4</i> (rs4646984)			<i>SLC6A3</i> (rs28363170)			
Генотип	*A1/ *A1	*A1/ *A2	*A2/ *A2	*L/ *L	*L/* S	*S/* S	*10/*10	*8/ *10	*9/*10	*9/*9
№	94	31	41	117	43	6	63	6	95	2
%	56,63	18,67	27,7	70,4 8	25,9	3,61	<b>36,95</b>	3,61	57, 23	1,2
Стат. Критерии	P=0,610; $\chi^2=0,987$ ; df=2			P=0,49; $\chi^2=1,419$ ; df=2			<b>P=0,0289; <math>\chi^2=4,977</math>; df=4</b>			
Ген	<i>SLC6A3</i> (rs2702)			<i>HTR2A</i> (rs6313)			<i>HTR1B</i> (rs6296)			
Генотип	*C/*C	*C/*T	*T/* T	*T/*T	*T/* C	*C/*C	*C/*C	*C/* G	*G/*G	
№	47	109	10	26	64	76	60	89	17	
%	28, 31	65, 66	6,02	15,66	38,55	45,78	36,14	53,61	10,24	
Стат. Критерии	P=0,966; $\chi^2=0,067$ ; df=2			P=0,163; $\chi^2=3,622$ ; df=2			P=0,778; $\chi^2=0,5$ ; df=2			

Примечание: 1. «+» – наличие указанного признака, «-» – отсутствие.  
2. Статистическая значимость различий между группами: \* –  $p \leq 0,05$  (частотный анализ).  
3. Взаимосвязь ответов на вопросы оценивали с использованием непараметрического критерия  $\chi^2$ - Пирсона

Анализ данных, представленных в таблице 46, выявил наличие статистически значимой ассоциации частот генотипа rs28363170\*9/\*10 гена переносчика дофамина *SLC6A3* ( $\chi^2=4,977$ ;  $p=0,0289$ ) и частот генотипа rs6313\*G/\*G гена *HTR2A* ( $\chi^2=3,622$ ;  $p=0,163$ ) с ростом толерантности. Обладатели этих генотипов преобладали среди наркозависимых, которые отмечали, что наркотическое опьянение стало вызываться значительно большей дозой наркотика (более частым употреблением) через месяц после начала употребления.

В нашем исследовании была отмечена достоверное влияние ряда исследуемых генов на использование других веществ с целью облегчения

синдрома отмены. Подобная позиция представлена Kelly et al. (2015), которые исследовали 10 273 учащихся в возрасте 12–17 лет из штата Виктория (Австралия), где участники заполнили частотные показатели потребления табака, алкоголя, каннабиса, ингалянтов и других ПАВ, а также психологического стресса. Контрольные переменные включали возраст, пол, социально-экономический статус семьи, приостановку учебы, повторное прохождение курса, культурное происхождение и употребление наркотиков со сверстниками. Отмечено, что исходный психологический дискомфорт был выше среди полинаркоманов и употребляющих алкоголь по сравнению с тестируемыми, не употребляющими наркотики. Полинаркоманы сообщали о более тяжелом эмоциональном дискомфорте при вынужденной депривации наркотиков по сравнению с мононаркоманами и потребителями алкоголя [339]. Было показано, что сочетанный прием наркотиков усугубляет глубину физической зависимости и тяжести проявлений абстиненции, что впоследствии приводит к сниженной эффективности терапии [123, 336].

Клинические и доклинические экспериментальные данные свидетельствуют о том, что одновременное введение кокаина и героина (т. е. «спидбол») не вызывает появления новых наборов субъективных ощущений, однако способствует более злокачественному течению зависимости и повышенной частоте психотических эпизодов, особенно при высоких дозах героина и кокаина [339]. Результаты этих исследований, однако, трудно интерпретировать, в основном из-за того, что нейрохимические механизмы, опосредующие мотивационные эффекты кокаина, модифицируются за счет взаимодействия с опиоидными препаратами [363]. Trifilieff P. et al. (2017) был проведен анализ ассоциации генотипов элементов дофаминергической системы с особенностями приема наркотических средств. Исследования показали, статистически значимую ассоциацию синдрома полинаркомании с наличием рискованных аллелей гена *SLC6A3* (т.е. rs28363170\*10) и *DRD2/ANKK1* (то есть аллелей rs1800497\*A1) [333, 511]. Анализ данных, представленных в

таблице 47, выявил наличие статистически значимой ассоциации между носителями генотипа rs1800497 \*A1/\*A1 гена *DRD2* и использованием других веществ для облегчения синдрома отмены ( $\chi^2=11,766$ ;  $p=0,002$ ;  $df=2$ ).

Таблица 47

Оценка ассоциации полиморфных вариантов исследуемых генотипов и использования других веществ для облегчения синдрома отмены у зависимых от СК.

Ген	<i>DRD2/ANKK1</i> (rs1800497)			<i>DRD4</i> (rs4646984)			<i>SLC6A3</i> (rs28363170)			
	*A1/ *A1	*A1/ *A2	*A2/ *A2	*L/ *L	*L/ S	*S/ S	*10/*10	*8/ *10	*9/*10	*9/*9
+ %	67,3	88,6	89,1	73, 8	83,7	85,7	78,2	83,3	76,8	50
- %	32,7	11,4	10,9	26, 2	16,3	14,3	21,8	16,7	23,2	50
% об	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Стат. критерии	<b>**P=0,002; <math>\chi^2=11,766</math>; df=2</b>			P=0,324; $\chi^2=2,25$ df=2			P=0,611; $\chi^2=2,684$ ; df=4			
Ген	<i>SLC6A3</i> (rs2702)			<i>HTR2A</i> (rs6313)			<i>HTR1B</i> (rs6296)			
	*C/*C	*C/*T	*T/*T	*T/*T	*T/*C	*C/*C	*C/*C	*C/*G	*G/*G	
+ %	82,7	75,6	63,6	81,5	73	79	77,6	76,2	77, 8	
- %	17,3	24,4	36,4	18,5	27	21	22,4	23,7	22, 2	
% об	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
Стат. критерии	P=0,336; $\chi^2=2,118$ ; df=2			P=0,555; $\chi^2=1,165$ ; df=2			P=0,976; $\chi^2=0,047$ ; df=2			

Примечание: 1. «+» – наличие указанного признака, «-» – отсутствие.

2. Статистическая значимость различий между группами: \* –  $p \leq 0,05$  (частотный анализ), \*\* –  $p < 0,01$  (частотный анализ с апостериорным тестом Бонферрони).

3. Взаимосвязь ответов на вопросы оценивали с использованием непараметрического критерия  $\chi^2$ - Пирсона

Каждый вид ПАВ характеризуется своим типом и динамикой приема. В случае употребления СК, нами было обнаружено, что наиболее характерный прием НСН был в виде так называемого марафона. После анализа полученных результатов нами была отмечена вариабельность типа наркотизации СК и было высказано предположение о ассоциации типа приема ПАВ и генотипа. Однако, группы с разным типом наркотизации статистических различий

между собой по наличию исследуемых генотипов не выявили. Статистически достоверные корреляции частот исследуемых генотипов были определены в наиболее многочисленной группе употребляющих СК по типу «марафон» (табл. 48).

Таблица 48

Оценка ассоциации полиморфных вариантов исследуемых генов и превалирующего типа приема СК.

Ген	<i>DRD2/ANKK1</i> (rs1800497)			<i>DRD4</i> (rs4646984)			<i>SLC6A3</i> (rs28363170)			
Генотип	*A1/ *A1	*A1/ *A2	*A2/ *A2	*L/ *L	*L/* S	*S/ *S	*10/*10	*8/*10	*9/*10	*9/*9
%	54,23	22,5 4	23,24	66, 90	28,8 7	4,2 3	55,63	2,82	38,73	1,41
Стат. критерии	*P=0,049; $\chi^2=5,837$ ; df=2			P=0,483; $\chi^2=1,453$ ; df=2			P=0,525; $\chi^2=3,198$ ; df=4			
Ген	<i>SLC6A3</i> (rs2702)			<i>HTR2A</i> (rs6313)			<i>HTR1B</i> (rs6296)			
Генотип	*C/* C	*C/*T	*T/* T	*T/*T	*T/* C	*C/* C	*C/ *C	*C/ *G	*G /* G	
%	26,76	66,90	6,34	14,79	41,5 5	43,6 6	37,3 2	52,8 2	9,8 6	
Стат. критерии	P=0,712; $\chi^2=0,067$ ; df=2			P=0,808; $\chi^2=0,242$ ; df=2			P=0,899; $\chi^2=0,213$ ; df=2			

Примечание: 1. «+» – наличие указанного признака, «-» – отсутствие.

2. Статистическая значимость различий между группами: \* –  $p \leq 0,05$  (частотный анализ).

3. Взаимосвязь ответов на вопросы оценивали с использованием непараметрического критерия  $\chi^2$ - Пирсона

Анализ данных, представленных в табл. 48, выявил наличие статистически значимой ассоциации частотот генотипа rs1800497\*A1/\*A1 гена рецептора дофамина *DRD2* и клиническим вариантом употребления СК по типу «марафон».

Одним из критериев формирования наркотической зависимости является прогрессирующее забвение других интересов и удовольствий, кроме как потребления вещества. Однако статистически достоверного влияния исследуемых генов на данный симптом нами не определено.

Определено, что у подавляющего большинства 90,6% опрошенных пациентов испытывают повышение настроения в предвкушении

наркотизации, что согласуется с литературными данными и характерно для любого вида химической зависимости [147]. При установлении ассоциации выделенных полиморфных вариантов изученных генов и данного признака, нами было обнаружено математически достоверные ассоциации (представлены ниже в табл. 49 и 50).

Таблица 49

Оценка ассоциации полиморфных вариантов исследуемых генов и отсутствия повышения настроения в предвкушении наркотизации.

Ген	<i>DRD2/ANKK1</i> (rs1800497)			<i>DRD4</i> (rs4646984)			<i>SLC6A3</i> (rs28363170)			
Генотип	<i>*A1/</i> <i>*A1</i>	<i>*A1/</i> <i>*A2</i>	<i>*A2/</i> <i>*A2</i>	<i>*L/</i> <i>*L</i>	<i>*L/*</i> <i>S</i>	<i>*S/</i> <i>*S</i>	<i>*10/</i> <i>*10</i>	<i>*8/</i> <i>*10</i>	<i>*9/*1</i> <i>0</i>	<i>*9/*9</i>
+ %	7	5,7	4,4	7,1	4	0	8	0	2,7	50
- %	93	94,3	96,6	92, 9	96	100	92	100	97,3	50
% об	100	100	100	10 0	100	100	100	100	100	100
Стат. Критерии	P=0,827; $\chi^2=0,379$ ; df=2,			P=0,591; $\chi^2=1,050$ ; df=2			<b>P=0,026; <math>\chi^2= 9,22</math>; df=3</b>			
Ген	<i>SLC6A3</i> (rs2702)			<i>HTR2A</i> (rs6313)			<i>HTR1B</i> (rs6296)			
Генотип	<i>*C/*</i> <i>C</i>	<i>*C/*T</i>	<i>*T/*</i> <i>T</i>	<i>*T/*T</i>	<i>*T/*</i> <i>C</i>	<i>*C/*</i> <i>C</i>	<i>*C/</i> <i>*C</i>	<i>*C/</i> <i>*G</i>	<i>*G/*</i> <i>G</i>	
+ %	7,7	5,9	0	7,4	8,1	3,7	4,5	7,2	5,6	
- %	93,3	94,1	100	92,6	91,9	96,3	95,5	92,8	94,4	
% об	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
Стат. Критерии	P=0,618; $\chi^2=0,961$ ; df=2			P=0,49; $\chi^2=1,424$ ; df=2			P=0,766; $\chi^2=0,531$ ; df=2			

Примечание: 1. «+» – наличие указанного признака, «-» – отсутствие.

2. Статистическая значимость различий между группами: \* –  $p \leq 0,05$  (частотный анализ).

3. Взаимосвязь ответов на вопросы оценивали с использованием непараметрического критерия  $\chi^2$ - Пирсона

Оценка данных, представленных в таблице 50, показывает наличие статистически значимой ассоциации частот генотипа rs28363170\*10/\*10 гена *SLC6A3* с ухудшением настроения незадолго до наркотизации ( $\chi^2= 9,22$ ;  $p=0,026$ ).

Оценка ассоциации частот полиморфных вариантов исследуемых генов с отсутствием изменения настроения незадолго предполагаемой наркотизации

Ген	<i>DRD2/ANKK1</i> (rs1800497)			<i>DRD4</i> (rs4646984)			<i>SLC6A3</i> (rs28363170)			
Генотип	*A1/ *A1	*A1/ *A2	*A2/ *A2	*L/ *L	*L/* S	*S/ *S	*10/*1 0	*8/ *10	*9/*1 0	*9/*9 0
+ %	11,9	11,4	8,7	12, 7	4	28, 6	8,9	16,7	13,7	0
- %	88,1	88,6	91,3	87, 3	96	71, 4	91,1	83,3	86,3	100
% об	100	100	100	10 0	100	100	100	100	100	100
Стат. Критерии	P=0,845; $\chi^2=0,336$ ; df=2,			<b>P=0,082; <math>\chi^2=</math> 4,978; df=2</b>			P=0,696; $\chi^2= 1,438$ ; df=3			
Ген	<i>SLC6A3</i> (rs2702)			<i>HTR2A</i> (rs6313)			<i>HTR1B</i> (rs6296)			
Генотип	*C/* C	*C/*T C	*T/* T	*T/*T C	*T/* C	*C/* C	*C/* *C	*C/* *G	*G /* G	
+ %	15,4	10,1	0	3,7	12,2	12,4	3	17,5	5,6	
- %	84,6	89,9	100	96,3	87,8	87,6	97	82,5	94, 4	
% об	100	100	100	100	100	100	100	100	10 0	
Стат. Критерии	P=0,288; $\chi^2=2,484$ ; df=2			P=0,422; $\chi^2=1,721$ ; df=2			<b>P=0,01; <math>\chi^2=9,168</math>; df=2</b>			

Примечание: 1. «+» – наличие указанного признака, «-» – отсутствие.

2. Статистическая значимость различий между группами: \* –  $p \leq 0,05$  (частотный анализ).

3. Взаимосвязь ответов на вопросы оценивали с использованием непараметрического критерия  $\chi^2$ - Пирсона

Как видно из результатов, представленных в таблице 50, отмечается наличие статистически значимой ассоциации с обнаружением генотипа rs6296\*C/\*G гена рецептора серотонина *HTR1B* и отсутствием колебания настроения незадолго до наркотизации ( $\chi^2= 9,168$ ;  $p=0,01$ ). Носители генотипа rs6296\*C/\*G гена *HTR1B* преобладали среди тех, кто показал отсутствие колебаний настроения в предвкушении наркотизации.

Оценка ассоциации полиморфных вариантов исследуемых генов и улучшение настроения незадолго предполагаемой наркотизации.

Ген	<i>DRD2/ANKK1</i> (rs1800497)			<i>DRD4</i> (rs4646984)			<i>SLC6A3</i> (rs28363170)			
Генотип	*A1/ *A1	*A1/ *A2	*A2/ *A2	*L/ *L	*L/ S	*S/ *S	*10/*1 0	*8/ *10	*9/*1 0	*9/*9 100
+ %	38,6	11,4	39,1	34, 1	32,7	28, 6	27,7	50	38,4	100
- %	61,4	88,6	60,9	65, 9	67,3	71, 4	72,3	50	61,6	0
% об	100	100	100	10 0	100	100	100	100	100	100
Стат. Критерии	<b>P=0,008; <math>\chi^2=9,491</math>; df=2</b>			P=0,944; $\chi^2=$ 0,114; df=2			P=0,07; $\chi^2= 6,987$ ; df=3			
Ген	<i>SLC6A3</i> (rs2702)			<i>HTR2A</i> (rs6313)			<i>HTR1B</i> (rs6296)			
Генотип	*C/* C	*C/*T	*T/* T	*T/*T	*T/* C	*C/* C	*C/ *C	*C/ *G	*G /* G	
+ %	40,4	32,8	9,1	40,7	47,3	18,5	41,8	28,9	27, 8	
- %	59,6	67,2	90,9	59,3	52,7	81,5	58,2	71,1	72, 2	
% об	100	100	100	100	100	100	100	100	10 0	
Стат. Критерии	P=0,13; $\chi^2=4,075$ ; df=2			<b>P=0,0005</b> ; $\chi^2=15,115$ ; df=2			P=0,195; $\chi^2=3,266$ ; df=2			

Примечание: 1. «+» – наличие указанного признака, «-» – отсутствие.

2. Статистическая значимость различий между группами: \* –  $p \leq 0,05$  (частотный анализ).

3. Взаимосвязь ответов на вопросы оценивали с использованием непараметрического критерия  $\chi^2$ - Пирсона

Как показано в таблице 51, отмечается статистически значимая ассоциация генотипа rs1800497\*A1/\*A1 гена *DRD2* ( $\chi^2= 9,41$ ;  $p=0,008$ ) и rs6313\*T/\*C гена рецептора серотонина *HTR2A* ( $\chi^2= 15,168$ ;  $p=0,01$ ) с улучшением настроения до состояния «эйфории» незадолго до наркотизации. Таким образом, носители генотипа rs1800497\*A1/\*A1 гена *DRD2* и rs6313\*T/\*C гена *HTR2A* встречались чаще среди тех, кто показал наличие выраженного повышения настроения до состояния эйфории в предвкушении наркотизации.

Как было показано выше, у большинства зависимых от СК наблюдаются снижение настроения (вплоть до тяжелой депрессии), адинамия, тревога, нервозность при нарушении привычного ритма интоксикации, который можно определить, как проявление синдрома психической зависимости [209, 347]. Так, наличие вышеназванных клинических элементов изучаемого синдрома мы отметили у 9 (4,94%); слабую – у 33 (18,13%), среднюю у 43 (24,19%); выраженную – у 48 (26,37%) и очень тяжелую (невыносимую) у 49 (26,37%) опрошенных. Но статистически достоверной ассоциации с частотами исследуемых генотипов нами не обнаружено.

Была отмечена нарастающая эмоциональная лабильность у больных, полученные результаты показали, что среди них, статистически значимо чаще встречались носители генотипа rs1800497\*A1/\*A1 гена рецептора дофамина DRD2, что указано в таблице 52.

Таблица 52

Оценка ассоциации частот исследуемых генотипов гена DRD2/ANKK1 (rs1800497) и эмоциональной лабильности

Генотип		rs1800497*A1/*A1 гена DRD2		rs1800497*A1/*A2 гена DRD2		rs1800497*A2/*A2 гена DRD2		Стат. признаки		
Признак		+	-	+	-	+	-	P	Хи-кв	Df
		Эмоциональная лабильность	N	45*	56	18	17			
	%	60,81*	51,85	24,32	15,74	14,86	32,41			

Примечание: 1. «+» – наличие указанного признака, «-» – отсутствие.  
 2. Статистическая значимость различий между группами: \* –  $p \leq 0,05$  (частотный анализ).  
 3. Взаимосвязь ответов на вопросы оценивали с использованием непараметрического критерия  $\chi^2$ - Пирсона

Также, нами была оценена ассоциация частот генотипа rs28363170\*9/\*10 гена SLC6A3 на исследуемый клинический признак (табл. 53) ( $\chi^2=7,66$ ;  $p=0,021$ ;  $df=2$ ).

Оценка ассоциации частот исследуемых генотипов гена *SLC6A3* (rs28363170) и эмоциональной лабильности.

Генотип	rs28363170*10/ *10 гена <i>SLC6A3</i>		rs28363170* 8/*10 гена <i>SLC6A3</i>		rs28363170* 9/*10 гена <i>SLC6A3</i>		rs283631 70*9/*9 гена <i>SLC6A3</i>		Стат. признаки			
	Признак	+	-	+	-	+	-	+	-	P	Хи- кв	d f
Эмоциональная лабильность**	N	5	96	2	4	1	<b>71**</b>	1	1	<b>0,0001</b>	20,7 52	3
	%	5	95	33,3	66,7	1,4	<b>98,6**</b>	50	50			

Примечание: 1. «+» – наличие указанного признака, «-» – отсутствие.

2. Статистическая значимость различий между группами: \* –  $p \leq 0,05$  (частотный анализ), \*\* –  $p < 0,01$  (частотный анализ с апостериорным тестом Бонферрони).

3. Взаимосвязь ответов на вопросы оценивали с использованием непараметрического критерия  $\chi^2$ - Пирсона

Таким образом, исходя из полученных нами данных, можно предположить наличие значительного вклада генетического фактора в становление психической зависимости от СК. Он протекает по классическим наркологическим критериям, однако важную роль в степени тяжести аддикции играют генотип rs1800497\*A2/\*A2 гена *DRD2* и генотип rs28363170\*9/\*10 гена *SLC6A3* – важные элементы системы подкрепления. Они статистически значимо чаще определяются у лиц с более выраженным ожиданием позитивного ответа на введение наркотика и наличием более выраженных тревожно-депрессивных расстройств (тревоги, подавленности) в отсутствие наркотика. Носительство этих генотипов может являться фактором риска развития выраженной, прогностически неблагоприятной наркотической зависимости.

Предположено, что уровень, глубина и скорость формирования синдрома отмены коррелируют с уровнем выделения и синтеза дофамина и находятся под полигенным контролем, в котором задействованы такие

факторы, как переносчик дофамина (DAT), концентрация рецепторов DA, способность клетки синтезировать дофамин [202, 222, 244]. Таким образом, структурно-функциональные особенности дофаминэргической системы могут внести свой вклад в измененную чувствительность к ПАВ у людей [20, 411, 508] и формирование абстинентного синдрома [163, 351] (табл. 54).

Таблица 54

Оценка ассоциации частот исследуемых генотипов и наличия синдрома отмены у зависимых от СК.

Ген	<i>DRD2/ANKK1</i> (rs1800497)			<i>DRD4</i> (rs4646984)			<i>SLC6A3</i> (rs28363170)			
генотип	<i>*A1/</i> <i>*A1</i>	<i>*A1/</i> <i>*A2</i>	<i>*A2/</i> <i>*A2</i>	<i>*L/</i> <i>*L</i>	<i>*L/*</i> <i>S</i>	<i>*S/</i> <i>*S</i>	<i>*10/*1</i> <i>0</i>	<i>*8/</i> <i>*10</i>	<i>*9/*1</i> <i>0</i>	<i>*9/*9</i>
№	83	29	42	10 5	42	7	88*	6	60	0
%	53,90	18,8 3	27,27	68, 18	27,2 7	4,5 5	57,14	3,90	38,96	0
Стат. критерии	P=0,345; $\chi^2=2,124$ ; df=2			P=0,477; $\chi^2=1,477$ ; df=2			<b>P=0,002; <math>\chi^2=16,279</math>; df=4</b>			
Ген	<i>SLC6A3</i> (rs2702)			<i>HTR2A</i> (rs6313)			<i>HTR1B</i> (rs6296)			
генотип	CC	CT	TT	<i>*T/*T</i>	<i>*T/*</i> <i>C</i>	<i>*C/*</i> <i>C</i>	CC	CG	G G	
№	42	103	9	23	61	70	58	82	14	
%	27,27	66,88	8,84	14,94	39,6 1	45,4 5	37,6 6	53,2 5	9,0 9	
Стат. критерии	P=0,606; $\chi^2=1$ ; df=2			P=0,786; $\chi^2=0,480$ ; df=2			P=0,656; $\chi^2=0,842$ ; df=2			

Примечание: 1. «+» – наличие указанного признака, «-» – отсутствие.  
 2. Статистическая значимость различий между группами: \* –  $p \leq 0,05$  (частотный анализ), \*\* –  $p < 0,01$  (частотный анализ с апостериорным тестом Бонферрони).  
 3. Взаимосвязь ответов на вопросы оценивали с использованием непараметрического критерия  $\chi^2$ - Пирсона

При оценке ассоциации полиморфных вариантов генов исследуемых генотипов и наличие абстиненции у зависимых от СК, выявлено статистически значимое различие исследуемой группы по генотипу rs28363170\*10/\*10 гена *SLC6A3* ( $p=0,002$ ;  $\chi^2=16,279$ ; df=4). Учитывая базовую

гипотезу мы проанализировали структуру абстинентного синдрома и обнаружили статистически значимые отличия в группе зависимых от СК, имеющих ведущий клинический симптом в виде инсомнии (табл. 55) и галлюцинаторных переживаний (табл. 56) в структуре синдрома отмены. Изменение активности рецепторов DA уже давно считается неотъемлемой частью патофизиологии целого ряда расстройств сна, и есть понимание роли DA в этих нарушениях [250]. Показано, что определенные полиморфные варианты (VNTR) рецептора D4 (*DRD4*) и 5HT ассоциируются с симптомами бессонницы у людей с болезнью Альцгеймера [306, 511], а также у курящих после прекращения курения [170, 364]. В то же время, в литературе имеются и противоречивые сведения. Например, недавнее исследование VNTR полиморфизма гена транспортера DA (*SLC6A3*) показало, что этот полиморфизм не был связан с нарушением сна у злоупотребляющих кокаином, измеренный с помощью полисомнографии [449]. Если генетический статус DA и 5-HT действительно вносят вклад в синдром отмены и инсомнию в частности, то можно найти статистически достоверные ассоциации между структурными особенностями данного гена и фенотипом [522].

Таблица 55

Оценка ассоциации частот исследуемых полиморфизмов и наличия АС с ведущим проявлением в виде инсомнии.

Ген	<i>DRD2/ANKK1</i> (rs1800497)			<i>DRD4</i> (rs4646984)			<i>SLC6A3</i> (rs28363170)			
	*A1/ *A1	*A1/ *A2	*A2/ *A2	*L/ *L	*L/* S	*S/ *S	*10/*1 0	*8/ *10	*9/*1 0	*9/*9 0
№	49	15	22	58	23	5	50	3	33	0
%	59,98	17,4 4	25,58	67, 44	26,7 4	5,8 1	58,14	3,49	36,37	0
Стат. критерии	P=0,842; $\chi^2=0,341$ ; df=2			P=0,423; $\chi^2=1,718$ ; df=2			P=0,586; $\chi^2=2,831$ ; df=4			
ген	<i>SLC6A3</i> (rs2702)			<i>HTR2A</i> (rs6313)			<i>HTR1B</i> (rs6296)			

генотип	СС	СТ	ТТ	*T/*T	*T/*C	*C/*C	СС	CG	G G
№	19	<b>63**</b>	4	12	34	40	28	48	10
%	22,09	73,26	4,65	13,95	39,5 3	46,5 1	32,5 6	55,8 1	11, 63
Стат. критерии	<b>P=0,01; <math>\chi^2=4,463</math>; df=2</b>			P=0,867; $\chi^2=0,283$ ; df=2			P=0,473; $\chi^2=1,49$ 3; df=2		

Примечание: 1. «+» – наличие указанного признака, «-» – отсутствие.  
2. Статистическая значимость различий между группами: \* –  $p \leq 0,05$  (частотный анализ), \*\* –  $p < 0,01$  (частотный анализ с апостериорным тестом Бонферрони).  
3. Взаимосвязь ответов на вопросы оценивали с использованием непараметрического критерия  $\chi^2$ - Пирсона

Как видно из таблицы 55, мезолимбическая система DA вовлечена в процессы формирования АС. Наши результаты показывают, что генотип rs2702\*C/\*T гена *SLC6A3* ( $p=0,010$ ;  $\chi^2=4,463$ ) наиболее часто обнаруживается у зависимых от СК с проявлениями АС, с ведущими клиническими проявлениями в виде инсомнии.

Исследования Borgemeester R. et.al. (2016) показали потенциальную вовлеченность системы 5HT в формирование бреда и галлюцинаций. Mestre T.A. et. al. (2013) описывает возможность участия *HTR2A* (rs6313) в формировании галлюцинаций и нейродегенеративных состояний.

Анализ данных, представленных в таблице 56, показывает наличие статистически значимой ассоциации между носителями генотипа rs1800497\*AI/\*AI гена *DRD2* – у 20 (55,56%) ( $\chi^2=4,687$ ;  $p=0,026$ ; df=2); носителями генотипа rs6313\*C/\*G гена *HTR2A* – у 16 (44,4 %) ( $\chi^2=3,154$ ;  $p=0,034$ ) и наличием галлюцинаторных переживаний в картине АС.

Таблица 56

Оценка ассоциации частот исследуемых полиморфизмов и наличия АС с ведущим проявлением в виде галлюцинаций.

Ген	<i>DRD2/ANKK1</i> (rs1800497)	<i>DRD4</i> (rs4646984)	<i>SLC6A3</i> (rs28363170)
-----	----------------------------------	----------------------------	----------------------------

Генотип	*A1/ *A1	*A1/ *A2	*A2/ *A2	*L/ *L	*L/* S	*S/ *S	*10/*1 0	*8/ *10	*9/*1 0	*9/* 9
№	<b>20*</b>	4	12	26	8	2	21	0	15	0
%	<b>55,56</b>	11,1 1	33,33	72, 22	22,2 2	5,5 9	58,33	0	41,67	0
Стат. критерии	P=0, <b>026</b> ; $\chi^2=4,687$ ; df=2			P=0,674; $\chi^2=0,786$ ; df=2			P=0,519; $\chi^2=3,23$ ; df=4			
Ген	<i>SLC6A3</i> (rs2702)			<i>HTR2A</i> (rs6313)			<i>HTR1B</i> (rs6296)			
Генотип	CC	CT	TT	AA	AG	<b>GG</b> *	CC	C G	GG	
№	12	22	2	8	12	<b>16</b>	14	1 9	3	
%	33,33	61,11	5,56	22,22	33,3 3	<b>44,4</b> <b>4</b>	38,8 9	5 2, 7 8	8,3 3	
Стат. критерии	P=0,744; $\chi^2=0,591$ ; df=2			<b>P=0,034</b> ; $\chi^2=3,154$ ; df=2			P=0,906; $\chi^2=0,195$ ; df=2			

Примечание: 1. «+» – наличие указанного признака, «-» – отсутствие.  
2. Статистическая значимость различий между группами: \* –  $p \leq 0,05$  (частотный анализ), \*\* –  $p < 0,01$  (частотный анализ с апостериорным тестом Бонферрони).  
3. Взаимосвязь ответов на вопросы оценивали с использованием непараметрического критерия  $\chi^2$ - Пирсона

Многие исследователи показывают, что АС при приеме СК, проявляется в двух последовательных фазах: острая фаза, исследуемая выше (острые проявления в течение 2-х –5-ти дней), и следовая [448], или подострая [62], фаза абстиненции (до 14-ти – 21 дня). В этой фазе превалируют аффективные нарушения, вызванные психическим истощением, к которым относят адинамию, заторможенность, инертность, вялость, тревогу. В то же время, некоторые исследователи относят данное проявление не к АС, а к последствиям употребления СК и нарушению (истощению) регуляции моноаминов системы подкрепления [181]. Подтверждают подобную точку зрения и результаты нейровизуализации (ПЭТ, ЯМРТ и т. д), при которых обнаруживается обратимое понижение плотности стриатума. В то же время отмечается полиморфность проявлений в зависимости итогового субстрата наркотического средства, срока потребления, типа личности, соматических проявлений [110, 229, 446, 517].

Нами было принято решение определить ассоциацию полиморфных вариантов исследуемых генов с подтипами 2-й фазы АС (табл. 57).

Таблица 57

Оценка ассоциации полиморфных вариантов исследуемых генов и формирования клинических признаков 2-й фазы АС с превалированием адинамии в ее структуре.

Ген	<i>DRD2/ANKK1</i> (rs1800497)			<i>DRD4</i> (rs4646984)			<i>SLC6A3 (rs28363170) **</i>			
Генотип	*A1/ *A1	*A1/ *A2	*A2/ *A2	*L/ *L	*L/* S	*S/ *S	*10/*1 0	*8/ *10	*9/*1 0	*9/*9 0
Да %	7	2,9	2	4,8	6,2	0	4,9	33,3	0	50
Нет %	93	97,1	97,8	95, 2	93,8	100	95,1**	66,7	100	50
% об	100	100	100	10 0	100	100	100	100	100	100
Стат. Критерии	P=0,374; $\chi^2=1,964$ ; df=2			P=0,774; $\chi^2=0,511$ df=2			<b>P=0,000036; <math>\chi^2=25,75</math>; df=4;</b>			
Ген	<i>SLC6A3 (rs2702)</i>			<i>HTR2A (rs6313)</i>			<i>HTR1B (rs6296)</i>			
Генотип	*C/* C	*C/*T	*T/* T	*T/*T	*T/* C	*C/* C	*C/ *C	*C/ *G	*G /* G	
Да %	3,9	5,9	0	0	4,1	7,4	3	7,2	0	
Нет %	96,1	94,1	100	100	95,9	92,6	97	92,8	10 0	
% об	100	100	100	100	100	100	100	100	10 0	
Стат. Критерии	P=0,636; $\chi^2=0,903$ ; df=2			P=0,280; $\chi^2=2,544$ ; df=2			P=0,286; $\chi^2=2,502$ ; df=2			

Примечание: 1. «+» – наличие указанного признака, «-» – отсутствие.

2. Статистическая значимость различий между группами: \* –  $p \leq 0,05$  (частотный анализ), \*\* –  $p < 0,01$  (частотный анализ с апостериорным тестом Бонферрони).

3. Взаимосвязь ответов на вопросы оценивали с использованием непараметрического критерия  $\chi^2$ - Пирсона

Анализ данных, представленных в таблице 57, показывает наличие статистически значимой ассоциации генотипа rs28363170\*10/\*10 гена *SLC6A3* и наличием 2-й стадии АС, которая проявлялась клинически в виде адинамии ( $\chi^2=25,75$ ;  $p=0,000036$ ;  $df=4$ ). Носители этого генотипа превалировали среди тех, кто показал наличие развернутого двухэтапного протекания АС, с

клиническими проявлениями в виде адинамии после прекращения употребления СК.

Второй по частоте встречаемости клинических проявлений 2-й фазы абстиненции после отмены СК была тревога (табл. 58).

Таблица 58

Оценка ассоциации полиморфных вариантов исследуемых генов и формирования клинических признаков 2-й фазы АС с превалированием тревоги в ее структуре.

Ген	<i>DRD2/ANKK1</i> (rs1800497)			<i>DRD4</i> (rs4646984)			<i>SLC6A3</i> (rs28363170)			
Генотип	*A1/ *A1	*A1/ *A2	*A2/ *A2	*L/ *L	*L/* S	*S/ *S	*10/*1 0	*8/ *10	*9/*1 0	*9/*9 50
Да %	55	54,3	67,4	56, 8	61,2	57, 1	49,5	50	70,6	50
Нет %	45	45,7	32,6	43, 2	38,8	42, 9	50,5	50	29,4	50
% об	100	100	100	10 0	100	100	100	100	100	100
Стат. Критерии	P=0,327; $\chi^2=2,233$ ; df=2,			P=0,867; $\chi^2=$ 0,285 df=2			P=0,087; $\chi^2= 8,1$ ; df=4			
Ген	<i>SLC6A3</i> (rs2702)			<i>HTR2A</i> (rs6313)			<i>HTR1B</i> (rs6296)*			
Генотип	*C/* C	*C/*T	*T/* T	*T/*T	*T/* C	*C/* C	*C/ *C	*C/ *G	*G /* G	
Да %	64,7	52,9	81,8	55,6	61,6	55,6	56	64* *	33, 3	
Нет %	35,3	47,1	18,2	44,4	38,4	44,4	44	36	66, 7	
% об	100	100	100	100	100	100	100	100	10 0	
Стат. Критерии	P=0,092; $\chi^2=4,753$ ; df=2			P=0,717; $\chi^2=0,662$ ; df=2			<b>P=0,049;</b> <b><math>\chi^2=5,992</math>; df=2</b>			

Примечание: 1. «+» – наличие указанного признака, «-» – отсутствие.

2. Статистическая значимость различий между группами: \* –  $p \leq 0,05$  (частотный анализ), \*\* –  $p < 0,01$  (частотный анализ с апостериорным тестом Бонферрони).

3. Взаимосвязь ответов на вопросы оценивали с использованием непараметрического критерия  $\chi^2$ - Пирсона

Анализ данных, представленных в таблице 58, показывает наличие статистически значимой ассоциации генотипа rs6296\*C/\*G гена *HTR1B* и наличием 2-й стадии АС, которая проявлялась в виде тревоги ( $\chi^2=5,992$ ;

$p=0,049$ ). Носители этого генотипа преобладали среди тех, кто показал наличие развернутого двухэтапного протекания АС, с клиническими проявлениями в виде тревоги после прекращения употребления СК. В представленных данных прослеживается также наличие связи исследуемого признака с генотипом rs28363170\*10/\*10 гена *SLC6A3* ( $\chi^2=8$ ;  $p=0,0871$ ) и *SLC6A3* (rs2702) ( $\chi^2=4,753$ ;  $p=0,092$ ;  $df=2$ ).

Аналогично были проанализированы клиничко-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 рецептора серотонина *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 рецептора серотонина типа *HTR2A* ( $\chi^2=3,622$ ;  $p=0,163$ ); *развития сочетанного приема наркотических средств* - с генотипом rs1800497\*A1/\*A1 гена рецептора дофамина *DRD2* ( $\chi^2=11,766$ ;  $p=0,002$ ;  $df=2$ ); *клинического типа употребления СК «марафон»* - с генотипом rs1800497\*A1/\*A1 гена *DRD2* ( $\chi^2=5,837$ ;  $p=0,049$ ;  $df=2$ ); *синдрома отмены* - с генотипами rs28363170\*10/\*10 гена *SLC6A3* ( $\chi^2=16,279$ ;  $p=0,002$ ;  $df=4$ ); rs2702\*C/\*T гена *SLC6A3* ( $\chi^2=4,463$ ;  $p=0,010$ ).

В то же время, при изучении связи полиморфных локусов гена *DRD4* (rs4646984) и тяжести заболевания, развития острых психотических расстройств и суицидального поведения у зависимых от СК, достоверных ассоциаций не выявлено.

Аналогичные результаты описаны Sander T. et al., 1997 в исследованиях об ассоциации алкогольного галлюциноза, делирия и абстинентного синдрома

с геном транспортера дофамина. Comings D. E. et al., 2001 и Brewer J. A., 2008 описали вовлеченность в формирование патологического влечения к азартным играм генов дофаминергической и серотонинергической систем. Li T. et al., 2008 описана вариабельность течения зависимости от амфетаминов, в зависимости от полиморфных вариантов гена *DRD4* (rs4646984).

Таким образом, на основе представленных исследований можно предположить, что дисфункция в функционировании DA и HT систем может лежать в основе формирования АС и ее вариативных проявлениях у зависимых от СК в виде тревожно-депрессивного синдрома.

#### **6.7. Оценка ассоциации частот исследуемых полиморфных вариантов генов на индивидуально психологические особенности зависимых от синтетических катинонов.**

Согласно результатам исследования психических расстройств, была отмечена их биопсихосоциальная природа [158,176,222,383,511,567]. Рядовая Л.А. и др. (2009) показали, что болезнь развивается в условиях взаимодействия неблагоприятных биологических, в том числе генетических, индивидуально-психологических и других факторов. Показано огромное влияние индивидуально-психологических факторов, регулирующих активность личности и играющих ведущую роль ее психической дезадаптации [156, 413, 416,550]. Доказано участие нейромедиаторов, таких как дофамин, серотонин, норадреналин и пр. в активном влиянии на психическую деятельность. Серотонин регулирует настроение, когнитивную и моторную активность, самоконтроль, выраженность тревожного и агрессивного поведения [116, 319, 390, 485]. Дофамин отвечает за чувство удовлетворения и удовольствия, контролирует механизмы принятия решения и мотивации, несомненна роль в механизмах «удержания» памяти и получении новых знаний. Как нам видится, существует возможность оценить влияние частот исследуемых генотипов на личность и агрессивное поведение.

### **6.7.1. Оценка ассоциации частот исследуемых генотипов на шкалы сокращённого многофакторного опросника для исследования личности («СМОЛ») в адаптации В.П. Зайцева и В.Н. Козюли (1981)**

Двойные близнецовые исследования Роуз (1988) (228 монозиготных [MZ] и 182 дизиготные пары [DZ]), показали, что влияние социального фактора и образа жизни на итоговые результаты ММРІ минимально, а доминирующее участие в выборе каждого ответа зависит от врождённых свойств личности, и, как следствие, было высказано мнение о доминирующем влиянии генетических особенностей индивида на формирование личности [313]. Существуют протоколы испытаний ММРІ, полученные при приеме в программу реабилитации и лечения пациентов с моно- и полинаркоманией, показавшие валидность методики при работе с зависимыми [336, 502]. Показано, что особенность реагирования на стресс, имеет выраженную корреляцию с аддиктивным проявлением личности и прямо зависит от свойств личности [286, 281, 436] и механизмов адаптации [234, 280]. Люди с лучшими навыками преодоления трудностей будут лучше контролировать свое поведение и избегать зависимости [436, 280, 284]. Данные Техасского проекта по усыновлению (TAP), приведенные Horn, Loehlin, & Willerman (1979), показали доминирующее влияние генетического фактора на развитие личности. Было установлено, что до 67% признаков и особенностей психики человека генетически детерминированы [303, 540, 543].

Проведенный нами дисперсионный анализ обнаружил наличие ассоциации VNTR полиморфизма rs28363170\*9/\*10 гена транспорта дофамина *SLC6A3* ( $\chi^2=14,776$ ;  $p=0,02$ ) с показателями шкалы «Ипохондрия» (табл. 54). С указанной шкалой опосредуются такие критерии, как мотивационная направленность субъекта придерживаться определенных нормативных критериев в социуме и межличностном общении и подавление спонтанности. Этот генотип может быть ассоциирован с такими личностными особенностями зависимых от СК, которые характеризуются инертностью в

принятии решений, тенденцией к избеганию ответственности, прежде всего из-за ожидания неудачи, преимущественный стиль мышления – торпидный, опирающийся на «удобные» в данный момент догматические точки зрения, штампы и инструкции [180, 272, 280]. Они характеризуются замкнутостью, отсутствием свободы, креатива и раскованности. В межсоциальных отношениях показывают высокую требовательность к себе и другим, в сочетании с завышенной самооценкой. Эмоциональные проявления характеризуются скупостью, осторожностью, сдержанностью [180, 302, 303]. Все эти признаки могут быть дополнены попыткой скрыть брюзгливость, нетерпимость, слабость, агрессивность, отсутствие желаний. Характерная черта личности этих субъектов – отсутствие синтонных переживаний с другой личностью и разрешение к реализации собственных желаний вопреки социальным правилам и нормам [175, 436, 387].

Таблица 59

Оценка ассоциации полиморфных вариантов исследуемых генов и показателей шкалы «Истерия» опросника «СМОЛ».

Ген	<i>DRD2/ANKK1</i> (rs1800497)			<i>DRD4</i> (rs4646984)			<i>SLC6A3</i> (rs28363170)			
	*A1/ *A1	*A1/ *A2	*A2/ *A2	*L/ *L	*L/* S	*S/ *S	*10/*10	*8/*10	*9/*10	*9/*9
№	101	35	46	12 6	49	7	101	6	73	2
Ниже нормы	1	0	1	2	0	0	1	0	0	1
%	50	0	50	10 0	0	0	50	0	0	50
норма	88	33	40	10 8	47	6	91	6	64	0
%	54,6	20,5	24,9	67	29,2	3,8	56,5	3,7	39,8**	0
Выше нормы	12	2	5	16	2	1	9	0	9	1
%	63,2	10,5	26,3	84, 2	10,5	5,3	47,4	0	47,4	5,2
Стат. критерии	P=0,735; $\chi^2=2$ ; df=4,			P=0,416; $\chi^2=3,922$ df=4			P=0,0000; $\chi^2=50,399$ ; df=6			
ген	<i>SLC6A3</i> (rs2702)			<i>HTR2A</i> (rs6313)			<i>HTR1B</i> (rs6296)			

генотип	*C/* C	*C/*T	*T/* T	*A/*A	*A/* G	*G/* G	*C/ *C	*C/ *G	*G/ *G
№	52	119	11	27	74	81	67	97	18
Ниже нормы	0	2	0	0	2	0	2	0	0
%	0	100	0	0	100	0	100	0	0
норма	49	102	10	23	63	75	61	86	14
%	30,4	63,4	6,2	14,3	39,1	46,6	37, 9	53,4	8,7
Выше нормы	3	15	1	4	9	6	4	11	4
%	15,8	7,9	5,2	21	47,4	31,6	21	57,9	21, 1
Стат. критерии	P= 0,557; $\chi^2= 3$ ; df=4			P=0,328; $\chi^2= 4,619$ df=4			P=0,113; $\chi^2= 7,467$ df=4		

Примечание: 1. «+» – наличие указанного признака, «-» – отсутствие.

2. Статистическая значимость различий между группами: \* –  $p \leq 0,05$  (частотный анализ), \*\* –  $p < 0,01$  (частотный анализ с апостериорным тестом Бонферрони).

3. Взаимосвязь ответов на вопросы оценивали с использованием непараметрического критерия  $\chi^2$ - Пирсона

Как видно из данной таблицы (табл. 59), дисперсионный анализ показал, что клинико-генетические ассоциации на уровне статистической достоверности обнаружены у носителей VNTR полиморфизма rs28363170\*9/\*10 гена rs28363170 ( $\chi^2=50,399$ ;  $p=0,00000$ ) с высокими результатами шкалы «Истерия» экспериментально-психологического исследования по методике «Мини-мульти» у зависимых от СК. Таким образом, нами предположена ассоциация VNTR полиморфизма rs28363170\*9/\*10 гена транспорта дофамина *SLC6A3* и такими свойствами личности, которые опосредованы с указанной шкалой, как эмоциональная лабильность в сочетании с высоким уровнем притязаний с низкими мотивационными механизмами, эгоистичностью, агрессивностью и желанием нравиться окружающим. Следует отметить отсутствие глубоких эмоциональных переживаний, поверхностность интересов [179, 218]. Им присущи декларативность целей, незрелость поступков и решений [281]. Данные личности обнаруживают признаки эмоциональной незрелости, жеманства,

предпочтение иждивенческого образа жизни. Преимущественные защитные механизмы – вытеснение [272].

Таблица 60

Оценка ассоциации полиморфных вариантов исследуемых генов и показателей шкалы «Депрессия» опросника «СМОЛ».

Ген	<i>DRD2/ANKK1</i> (rs1800497)			<i>DRD4</i> (rs4646984)			<i>SLC6A3</i> (rs28363170)			
генотип	*A1/ *A1	*A1/ *A2	*A2/ *A2	*L/ *L	*L/* S	*S/* S	*10/*1 0	*8/ *10	*9/*1 0	*9/*9
№	101	35	46	126	49	7	101	6	73	2
Ниже нормы	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
норма	90	34	44	114	47	7	94	6	67	1
%	53,6	20,2	26,2	67,8	27,9	4,3	55,9	3,6	39,9	0,6
Выше нормы	11	1	2	12	2	0	7	0	6	1
%	78,6	7,1	14,3	85,7	14,3	0	50	0	42,8	7,2
Стат. критерии	P=0,18; $\chi^2= 3,33$ ; df=4,			P=0,35; $\chi^2= 2,07$ df=2			P=0,129; $\chi^2=5,65$ ; df=3			
ген	<i>SLC6A3</i> (rs2702)			<i>HTR2A</i> (rs6313)			<i>HTR1B</i> (rs6296)			
генотип	*C/*C	*C/*T	*T/* T	*T/*T	*T/* C	*C/* C	*C/ *C	*C/* G	*G/ *G	
№	52	119	11	27	74	81	67	97	18	
Ниже нормы	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
норма	48	109	11	23	66	79	61	89	18	
%	28,6	64,9	6,5	13,7	39,3	47	36,3	53	10,7	
Выше нормы	4	10	0	4	<b>8</b>	2	6	8	0	
%	28,6	71,4	0	28,6	<b>57,1</b> *	14,3	42,9	57,1	0	
Стат. критерии	P= 0,6; $\chi^2= 1$ ; df=2			<b>P=0,04; <math>\chi^2= 6,05</math></b> df=2			P=0,42; $\chi^2=1,69$ df=2			

Примечание: 1. «+» – наличие указанного признака, «-» – отсутствие.  
 2. Статистическая значимость различий между группами: \* –  $p \leq 0,05$  (частотный анализ), \*\* –  $p < 0,01$  (частотный анализ с апостериорным тестом Бонферрони).  
 3. Взаимосвязь ответов на вопросы оценивали с использованием непараметрического критерия  $\chi^2$ - Пирсона

Из данных, представленных в таблице 60, видно, что клинико-генетические ассоциации на уровне статистической достоверности обнаружены нами у носителей генотипа rs6313\*T/\*C гена *HTR2A* ( $\chi^2=6,05$ ;  $p=0,04$ ) и с высокими результатами шкалы «Депрессия» экспериментально-психологического исследования по методике «Мини-мульти» у зависимых от СК. Можно предположить наличие корреляции генотипа rs6313\*T/\*C гена рецептора серотонина 2-го типа *HTR2A* с такими личностными проявлениями, как гипероценка проблем, неудовлетворенность и пессимизм, склонность к самокопанию, замедленность в принятии решений, эмоциональная глубина переживаний, недоверие, выраженная неуверенность и недооценка своих возможностей. В общении зависимы от авторитетной личности, легко попадают под влияние другой, более сильной личности, к которой сильно привязываются [179, 272]. Выраженная, но в то же время наиболее фрустрируемая потребность в любви, понимании, уважении, восхищении, которая характеризуется ненасытностью. Характеризуются вербальным стилем мышления [180]. Основные элементы защитного механизма – отказ от самореализации, пассивность [272, 387].

Оценив ассоциацию исследуемых генов *DRD2/ANKK1* (rs1800497), *DRD4* (rs4646984), *SLC6A3* (rs28363170), *SLC6A3* (rs2702), *HTR2A* (rs6313), *HTR1B* (rs6296) и индивидуальные психологические особенности зависимых от синтетических катинонов согласно методике «СМОЛ» нами были обнаружены:

- ассоциация VNTR полиморфизма rs28363170\*9/\*10 гена транспорта дофамина *SLC6A3* ( $\chi^2=14,776$ ;  $p=0,02$ ) и высокими результатами шкалы «Ипохондрия» экспериментально-психологического исследования по методике «СМОЛ»;
- ассоциация VNTR полиморфизма rs28363170\*9/\*10 гена *SLC6A3* ( $\chi^2=50,399$ ;  $p=0,00000$ ) и высокими результатами шкалы «Истерия» экспериментально-психологического исследования по методике «СМОЛ»;

- ассоциация частот частот генотипа rs6313\*T/\*C гена рецептора серотонина 2-го типа *HTR2A* ( $\chi^2=6,05$ ;  $p=0,04$ ) и высокими результатами шкалы шкалы «Депрессия» экспериментально-психологического исследования по методике «СМОЛ».

### **6.7.2. Оценка ассоциации частот исследуемых генотипов и шкал опросника «Показатели и формы агрессии А. Басса и А. Дарки» (Buss-Durkey Inventory, 1957)**

Доказательства, подтверждающие связь агрессии, антиобщественного поведения и употребления наркотиков приводятся в публикациях с 1930-х годов [10, 450]. Многочисленные исследования обнаружили повышение уровня агрессии у потребителей бензодиазепинов, опиатов, психостимуляторов [2,123,360]. Ряд исследований показал большее влияние на формирование агрессивного поведения и его глубины личностных predispositional (в том числе и наследственных) факторов [7,9,191,314]. Многочисленные исследования криминального поведения в состоянии интоксикации наркотическими средствами показывают большую частоту агрессии у близких родственников [7,459].

Согласно многочисленным исследованиям, агрессия имеет значимую корреляцию с такой чертой характера, как импульсивность [313]. Импульсивное поведение, в свою очередь, связано с большинством форм аддиктивного поведения, в том числе и приемом наркотиков [310]. Многочисленные исследования показали, что данные черты личности генетически детерминированы [168,405].

В группе лиц, зависимых от СК и в контроле нами проведена оценка ассоциации полиморфных вариантов генов и шкал опросника Басса - Дарки. Результаты, имеющие статистическую достоверность представлены в таблицах ниже.

Нами определена ассоциация генотипа rs6296\**C*/\**C* гена рецептора серотонина 1-го подтипа *HTR1B* и показатели по шкалае «Подозрительность» – 34 (58%) пациентов ( $\chi^2=17,971$ ;  $p=0,02$ ) (табл. 61).

Таблица 61

Оценка ассоциации частот генотипов исследуемых генов и средних показателей шкалы «Подозрительность» опросника Басса – Дарки

Ген	<i>DRD2/ANKK1</i> (rs1800497)			<i>DRD4</i> (rs4646984)			<i>SLC6A3</i> (rs28363170)			
	* <i>A1</i> / * <i>A1</i>	* <i>A1</i> / * <i>A2</i>	* <i>A2</i> / * <i>A2</i>	* <i>L</i> / * <i>L</i>	* <i>L</i> / * <i>S</i>	* <i>S</i> / * <i>S</i>	* <i>10</i> / <i>1</i> <i>0</i>	* <i>8</i> / * <i>10</i>	* <i>9</i> / * <i>10</i>	* <i>9</i> / * <i>9</i>
№	101	35	46	12 6	49	7	101	6	73	2
Низкий уровень	21	5	4	24	5	1	16	2	12	0
%	20,8	14,3	8,7	19	10,2	14, 3	15,8	33,3	16,4	0
Средний уровень	40	14	20	53	18	3	38	2	33	1
%	39,6	40	43,5	42	36,7	42, 9	37,6	33,2	45,2	50
Повышен ный уровень	23	9	15	28	16	3	31	0	15	1
%	22,7	25,7	32,6	22, 2	32,6	42, 9	30,7	0	20,5	50
Высокий	10	5	4	14	5	0	10	2	7	0
%	9,9	14,3	8,7	11, 1	10,2	0	9,9	33,3	9,6	0
Очень высокий	7	2	3	7	5	0	6	0	6	0
%	6,9	5,7	6,5	5,6	10,2	0	5,9	0	8,2	0
Стат. критерии	P=0,762; $\chi^2= 4,955$ ; df=8,			P=0,571; $\chi^2= 6,678$ df=8			P=0,614; $\chi^2=10,011$ ; df=12			
Ген	<i>SLC6A3</i> (rs2702)			<i>HTR2A</i> (rs6313)			<i>HTR1B</i> (rs6296)			
	* <i>C</i> / <i>C</i>	* <i>C</i> / * <i>T</i>	* <i>T</i> / <i>T</i>	* <i>A</i> / * <i>A</i>	* <i>A</i> / * <i>G</i>	* <i>G</i> / <i>G</i>	* <i>C</i> / * <i>C</i>	* <i>C</i> / * <i>G</i>	* <i>G</i> / * <i>G</i>	
№	52	119	11	27	74	81	67	97	18	
Низкий уровень	12	15	3	4	13	13	9	14	7	
%	23	12,6	27,3	14,8	17,6	16	13, 4	14,4	38, 9	

Средний уровень	20	51	3	11	29	34	34	35	5	
%	38,5	42,9	27,3	40,7	39,2	42	<b>58*</b>	36	27,8	
Повышенный уровень	11	32	4	10	20	17,2	15	27	5	
%	21,1	26,9	36,4	37	27	10	22,4	27,8	27,8	
высокий	4	14	1	2	7	12,4	3	16	0	
%	7,7	11,8	10	7,4	9,5	7	4,5	16,5	0	
Очень высокий	5	7	0	0	5	8	6	5	1	
%	9,6	5,9	0	0	6,8	6	8,9	5,2	5,6	
Стат. критерии	P= 0,534; $\chi^2= 7,019$ ; df=8			P=0,74; $\chi^2= 5,157$ df=8			<b>P=0,02;</b> <b><math>\chi^2=17,971</math> df=8</b>			

Примечание: 1. «+» – наличие указанного признака, «-» – отсутствие.  
2. Статистическая значимость различий между группами: \* –  $p \leq 0,05$  (частотный анализ), \*\* –  $p < 0,01$  (частотный анализ с апостериорным тестом Бонферрони).  
3. Взаимосвязь ответов на вопросы оценивали с использованием непараметрического критерия  $\chi^2$ - Пирсона

Таблица 62

Оценка ассоциации частот генотипов исследуемых генов и средних показателей шкалы «Косвенная агрессия» опросника Басса – Дарки

Ген	<i>DRD2/ANKK1</i> (rs1800497)			<i>DRD4</i> (rs4646984)			<i>SLC6A3</i> (rs28363170)			
	*A1/ *A1	*A1/ *A2	*A2/ *A2	*L/ L	*L/ S	*S/ S	*10/ *10	*8/ *10	*9/*10	*9/* 9
№	101	35	46	126	49	7	101	6	73	2
Низкий уровень	2	1	0	2	0	1	0	0	3	0
%	2	3	0	1,6	0	14,3	0	0	4,1	0
Средний уровень	33	11	13	43	13	1	30	1	25	1
%	32,7	31,4	28,3	34,1	26,5	14,3	29,7	16,7	34,3	50
Повышенный уровень	40	13	17	46	21	3	45	3	21	1
%	39,6	37,1	37	36,5	42,9	42,9	44,5	50	28,8	50

Высокий	9	4	8	14	6	1	11	1	9	0
%	9	11,4	17,4	11,1	12,1	14,3	10,9	16,7	12,3	0
Очень высокий	17	6	8	21	9	1	15	1	15	0
%	16,8	17,1	17,4	16,7	18,4	14,3	14,9	16,7	20,5	0
Стат. критерии	P=0,9; $\chi^2=3,386$ ; df=8,			P=0,3; $\chi^2=9,5$ df=8			P=0,6; $\chi^2=10,03$ ; df=12			
Ген	<i>SLC6A3</i> (rs2702)			<i>HTR2A</i> (rs6313)			<i>HTR1B</i> (rs6296)			
Генотип	*C/*C	*C/*T	*T/*T	*A/*A	*A/*G	*G/*G	*C/*C	*C/*G	*G/*G	
№	52	119	11	27	74	81	67	97	18	
Низкий уровень	1	0	2	0	1	2	3	0	0	
%	1,9	0	18,2	0	1,4	2,5	4,5	0	0	
Средний уровень	16	40	1	11	23	23	23	27	7	
%	30,8	33,6	9,1	40,7	31,1	28,4	34,3	27,8	38,9	
Повышенный уровень	20	45	5	9	32	29	22	42	6	
%	38,5	37,8	45,5*	33,3	43,2	35,8	32,8	43,3	33,3	
Высокий	7	13	1	2	12	7	7	13	1	
%	13,5	10,9	9,1	7,4	16,2	8,6	10,5	13,4	5,6	
Очень высокий	8	21	2	5	6	20	12	15	4	
%	15,4	17,7	18,2	18,5	8,1	24,7	17,9	15,5	22,2	
Стат. критерии	<b>P= 0,003; <math>\chi^2= 22,701</math> df=8</b>			P=0,187; $\chi^2= 11,253$ df=8			P=0,369; $\chi^2=8,687$ df=8			

Примечание: 1. «+» – наличие указанного признака, «-» – отсутствие.

2. Статистическая значимость различий между группами: \* –  $p \leq 0,05$  (частотный анализ), \*\* –  $p < 0,01$  (частотный анализ с апостериорным тестом Бонферрони).

3. Взаимосвязь ответов на вопросы оценивали с использованием непараметрического критерия  $\chi^2$ - Пирсона

Как показано в таблице (табл. 62), нами определена ассоциация генотипа rs2702 \*T/\*T гена *SLC6A3* и повышенного уровня показателей шкалы «косвенной агрессии» у зависимых от СК ( $\chi^2=22,701$ ;  $p=0,003$ ).

Анализ влияния частот генотипов исследуемых генов на показатели шкалы  
«Индекс враждебности» опросника Басса – Дарки

Ген	<i>DRD2/ANKK1</i> (rs1800497)			<i>DRD4</i> (rs4646984)			<i>SLC6A3</i> (rs28363170)			
генотип	*A1/ *A1	*A1/ *A2	*A2/ *A2	*L/ L	*L/ S	*S/ S	*10/ *10	*8/ *10	*9/*10	*9/*9
№	101	35	46	126	49	7	101	6	73	2
Низкий уровень	27	8	13	29	15	4	29	3	16	0
%	26,7	22,9	28,3	23	30,6	57,1	28,7	50	21,9	0
Средний уровень	15	5	1	17	3	1	10	1	10	0
%	14,9	14,3	2,2	13,5	6,1	14,3	9,9	16,7	13,7	0
Повышен ный уровень	31	9	16	42	13	1	30	1	24	1
%	30,7	25,7	34,8	33,3	26,5	14,3	29,7	16,7	32,9	50
Высокий	7	3	5	7	8	0	8	0	7	0
%	6,9	8,6	10,9	5,6	16,3	0	7,9	0	9,6	0
Очень высокий	21	10	11	31	10	1	24	1	16	1
%	20,8	28,6	23,9	24,6	20,4	14,3	23,8	16,7	21,9	50
Стат. критерии	P=0,563; $\chi^2= 6,749$ ; df=8			P=0,136; $\chi^2=$ 12,345 df=8			P=0,923; $\chi^2=5, 855$ ; df=12			
ген	<i>SLC6A3</i> (rs2702)			<i>HTR2A</i> (rs6313)			<i>HTR1B</i> (rs6296)			
генотип	*C/* C	*C/*T	*T/*T	*A/*A	*A/*G	*G/* G	*C/*C	*C/* G	*G/* G	
№	52	119	11	27	74	81	67	97	18	
Низкий уровень	14	29	5	7	16	25	20	23	5	
%	26,9	24,4	45,5* *	25,9	21,6	30,9	29,9	23,7	27,8	
Средний уровень	4	13	4	3	9	9	5	14	2	
%	7,7	10,9	36,4	11,1	12,2	11,1	7,5	14,4	11,1	
Повышен ный уровень	23	31	2	9	28	19	23	26	7	
%	44,2	26	18,2	33,3	37,8	23,5	34,3	26,8	38,9	
Высокий	3	12	0	5	6	4	4	10	1	

%	5,8	10,1	0	18,5	8,1	4,9	6	10,3	5,6
Очень высокий	8	34	0	3	15	24	15	24	3
%	15,4	28,6	0	11,1	20,3	29,6	22,4	24,7	16,7
Стат. критерии	<b>P= 0,01; <math>\chi^2= 19,987</math> df=8</b>			P=0,154; $\chi^2= 11,932$ df=8			P=0,763; $\chi^2=4,941$ df=8		

Примечание: 1. «+» – наличие указанного признака, «-» – отсутствие.

2. Статистическая значимость различий между группами: \* –  $p \leq 0,05$  (частотный анализ), \*\* –  $p < 0,01$  (частотный анализ с апостериорным тестом Бонферрони).

3. Взаимосвязь ответов на вопросы оценивали с использованием непараметрического критерия  $\chi^2$ - Пирсона.

Согласно нашему анализу (табл. 63), нами определена статистически достоверная ассоциация генотипа rs2702 \*T/\*T гена *SLC6A3* у зависимых от СК и высоких средних показателей шкалы «Индекс враждебности» ( $\chi^2=19,987$ ;  $p=0,01$ ).

Таким образом, для зависимых от СК присущи такие клинические особенности, как сниженное доверие и высокая осторожность ко всем и убежденность в том, что посторонние имеют цель причинить им вред. Зависимые от СК характеризуются высоким уровнем косвенной агрессии, часто злословят и сплетничают, устраивают козни. Можно предположить, что наиболее ярко эти черты характера проявляются у носителей генотипа rs6296\*C/\*C гена рецептора серотонина *HTR1B* и rs2702 \*T/\*T гена *SLC6A3*.

Оценив ассоциацию полиморфных вариантов исследуемых генов *DRD2/ANKK1* (rs1800497), *DRD4* (rs4646984), *SLC6A3* (rs28363170), *SLC6A3* (rs2702), *HTR2A* (rs6313), *HTR1B* (rs6296) и индивидуальные психологических особенности зависимых от синтетических катинонов: согласно результатам шкал опросника «Показатели и формы агрессии А. Басса и А. Дарки» (Buss-Durkey Inventory) (1957) в адаптации А.К. Осницкого (1998). Мы установили следующие ассоциации:

– генотипа rs6296\*C/\*C гена рецептора серотонина *HTR1B* ( $\chi^2=17,971$ ;  $p=0,02$ ); генотипа rs2702 \*T/\*T гена транспорта дофамина *SLC6A3* ( $\chi^2=22,701$ ;  $p=0,003$ ) с высокими результатами шкалы «Косвенная агрессия»; – генотипа

rs2702\*T/\*T гена *SLC6A3* с низкими показателями шкалы «Индекс враждебности» ( $\chi^2=19,987$ ;  $p=0,01$ ).

## ГЛАВА 7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Зависимость от психоактивных веществ – одно из наиболее частых наркологических заболеваний. В современном мире, болезни зависимости являются предметом мультидисциплинарного подхода специалистов различных направлений: педагогов, психологов, врачей, биологов, эпидемиологов и т.д. Клиническая значимость зависимости, изучение ее наиболее вероятностных патогенетических путей, определение динамики смены аддиктивного агента определяются их выраженной коморбидностью с различными психическими заболеваниями, высоким уровнем суицида, ранним присоединением соматических и неврологических нарушений, что приводит к исключению наркозависимого из социально и экономически активных слоев населения и, как следствие, их быстрой маргинализации. Болезни зависимости относятся к числу социально значимых заболеваний, которые в своих клинических проявлениях непосредственно граничат с правовыми нарушениями. Также, следует упомянуть и о значительных экономических расходах государства, таких как содержание специальных служб (полиция, таможня и т.д.), расходы на содержание лиц, совершивших преступления, и непосредственно расходы на лечение больных.

На основе изложенного материала нам четко удалось получить доказательства базовой гипотезы нашего исследования о динамике смены наркотических средств в Республике Башкортостан, возрастных и гендерных особенностях аддиктов; определить наиболее потребляемое наркотическое средство; описать клинические, психопатологические и молекулярно-генетические особенности зависимых от синтетических катинонов. При исследовании уровня распространенности ПАВ в Республике Башкортостан в 2013–2016 гг. нами обнаружено, что частота потребления новых синтетических наркотических средств увеличивается. Вместе с тем, наблюдается снижение доминирующего потребления наркотических средств группы опиоидов. Нами определено снижение выявления и, как мы

предполагаем, потребления классических наркотических средств группы опия более чем в два раза (в процентном выражении) – с 16,5% в 2013 году до 8% в 2016 году. При этом, наблюдались высокие значения выявления синтетических дизайнерских наркотических средств, при сохранении общего количества детекций в течении четырех лет, которое остается практически неизменными в ежегодном интервале, и составляли практически половину всей доли в каждый из исследуемых годов. 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 растительных каннабиноидов также наблюдалось увеличение среднего возраста аддиктов, 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 аддиктов, принимающих наркотические средства, относящиеся к группе опиоидов, наблюдалось повышение среднего возраста. Нами был проведен подробный анализ детекции наиболее популярных новых синтетических наркотических веществ. Он показал преобладание следующих видов наркотических средств: aPVP, AB-CHMINACA, AB-FUBINACA, ADB-PINACA-F (и ее метаболиты), PB-22F. Условно их можно разделить на три большие группы: синтетические катиноны (aPVP, MDPV), синтетические индазольные каннабимиметики (AB-CHMINACA, AB-FUBINACA, ADB-PINACA-F (и ее метаболиты)), индольные каннабимиметики (PB-22F). После проведенного исследования было определено, что наиболее популярным

синтетическим наркотическим средством на территории РБ с 2013 по 2016 год был наркотик группы синтетических катинонов: альфа-пирролидинавалерофенона (α-PVP).

Таким образом, по результатам первого блока исследований, нами было определено, что:

1) средний возраст потребителей наркотических средств группы опиоидов составил 38,20 года, группы растительных каннабиноидов – 32,79 года, синтетических дизайнерских НСН – 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) Мы установили, что в потреблении синтетических наркотических средств в период с 2013 по 2016 г. на территории Республики Башкортостан преобладал синтетический катинон альфа-пирролидиновалерофенон (α-PVP).

Во втором блоке исследования нам удалось получить доказательства базовой гипотезы исследования о наличии ассоциации полиморфных локусов генов, определяющих и контролирующих различные звенья дофаминергической системы *DRD2/ANKK1* (rs1800497), *DRD4* (rs4646984), *SLC6A3* (rs28363170), *SLC6A3* (rs2702) систем и зависимости от синтетических катинонов. Нами выявлены факты накопления или элиминации определенных аллелей и генотипов в выборках зависимых от СК в сравнении с контрольной группой здоровых лиц. В то же время, достоверной ассоциации генов, контролирующих серотонинергическую систему *HTR2A* (rs6313), *HTR1B* (rs6296) с зависимостью от синтетических катинонов нами не обнаружено.

Многие факты, полученные в результате исследования, и подходы, использованные при проведении исследования, являются новыми и сообщают исследованию значительную научную новизну. Так, впервые, на репрезентативной выборке зависимых от СК, проживающих в Республике Башкортостан исследованы клинические проявления поведенческих и

психических нарушений, связанных с потреблением СК; выявлены и проанализированы характерные симптомы и признаки острой интоксикации, а также клинические и психопатологические особенности формирования и течения синдрома зависимости от СК; изучены типологические особенности и степень адаптивности личности, а также уровень агрессивности у зависимых от СК; проведено генотипирование пациентов, страдающих зависимостью от синтетических дизайнерских наркотических веществ, представлены особенности дофамин- и серотонинэргических систем и их генетические вариации, предрасполагающие развитие зависимости от СК и их клинико-генетические ассоциации.

Впервые на больших репрезентативных гомогенных выборках, максимально идентичных в нозологических, этнологических и гендерных различиях, проведено сравнительное исследование 6 полиморфных вариантов у 3 генов DA и 2 генов 5HT систем у зависимых от синтетических катинонов. Нами впервые были исследованы клинические особенности формирования и течения интоксикации и синдрома зависимости от СК. Нами было определено, что 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%). Подавляющее большинство опрошенных зависимых от СК (81,3%) отметили повышение сексуальной активности на фоне интоксикации с постепенным снижением ее по мере нарастания зависимости.

Выявлены свойственные для интоксикации СК особенности патологической 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%); ощущение просветления мышления – 83 (45,6%); переживание ужаса и страха – 83 (45,6%); идеи преследования – 74 (40,6%); 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 катиноновой наркоманией 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.

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. 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.

Был 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.

Одним из критериев формирования наркотической зависимости был прогрессирующий отказ от других интересов и удовольствий, кроме как потребления вещества у 163 (89,6%) респондентов. Показана клиническая модель совокупности личностных и молекулярно-генетических факторов

риска формирования зависимости от СК. Определены психологические характеристики зависимых от ДН (тревожность, уровень депрессии, социальная фрустрированность, копинг-стратегии, ценностные ориентации). При изучении индивидуальных психологических особенностей у больных, зависимых от синтетических катинонов, 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», «Паранойяльность»; «Шизоидность»; «Достоверность», «Психопатия». Тогда как по шкалам «Ипохондрия», «Истерия», «Психастения», «Гипомания», «Ложь», «Коррекция» статистически значимые отличия между исследуемыми группами не обнаружены. 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) нами были установлены статистически значимые повышенные значения таких шкал, как: «Чувство вины»; «Подозрительность»; «Раздражительность»; «Косвенная агрессия»; «Индекс враждебности». В то же время не были выявлены статистически значимые различия по шкалам «Физическая агрессия», «Негативизм», «Обида», «Вербальная агрессия», «Индекс агрессивности».

Изучены клиничко-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 СК. Впервые определено наличие повышенного суицидального риска у зависимых от СК, проведен их клинический анализ и оценка ассоциации полученных результатов с частотой полиморфных вариантов исследуемых генов.

Рассмотренная в ходе настоящего исследования оценка ассоциаций полученных результатов клинического, индивидуально-психологического с частотой полиморфных вариантов исследуемых генов зависимых от синтетических катинонов, является, пожалуй, одним из важных и ранее неизученных. При анализе клинико-генетических ассоциаций между особенностями интоксикации СК и наличием высоких частот полиморфных вариантов генов *DRD2/ANKK1* (rs1800497), *DRD4* (rs4646984), *SLC6A3* (rs28363170), *SLC6A3* (rs2702), *HTR2A* (rs6313), *HTR1B* (rs6296) были установлены следующие ассоциации: эйфории и частоты генотипа rs1800497\**A1*/\**A1* гена рецептора дофамина *DRD2*; степени выраженности эйфории и частоты генотипа rs1800497\**A1*/\**A12* и аллеля rs1800497\**A1* гена *DRD2*; генотипа rs6313\**T*/\**T* гена рецептора серотонина *HTR2A* (rs6313); генотипа rs6313\**C*/\**C* гена *HTR2A* (rs6313) и генотипа rs6296\**C*/\**G* гена рецептора серотонина 1-го типа *HTR1B*; повышения работоспособности и частоты генотипа rs6296\**C*/\**C* гена *HTR1B*; психопатологических нарушений, проявляющихся в виде аллопсихической деперсонализации и дереализации и частоты генотипа rs1800497\**A1*/\**A1* гена рецептора дофамина *DRD2*.

Поднимаемые и подробно разработанные в рамках настоящего исследования вопросы влияния биологических (генетических) особенностей индивида на тяжесть протекания болезни зависимости и формирование ее клинических элементов положены в основу практического направления, предполагающего дифференцированную помощь наркологическим пациентам в зависимости от результатов молекулярно-генетических исследований. Результаты нашей работы показывают и необходимость учета индивидуальной биологической «почвы» формирования суицидального поведения, которая определяет различие риска у каждого зависимого от СК.

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 углубленном молекулярно-генетическом исследовании нами выявлено статистически достоверное повышение частоты генотипа rs1800497\**A1*/\**A1* гена рецептора дофамина *DRD2* у зависимых от СК, совершивших суицидальные попытки в период АС, статистически достоверное повышение частот генотипа rs28363170\**10*/\**10* гена переносчика дофамина *SLC6A3* у больных наркоманией, имевших псевдосуициды в анамнезе. Установлена ассоциация между частотой генотипа rs6313\**C*/\**C* гена рецептора серотонина *HTR2A* и суицидальными попытками в состоянии интоксикации СК.

Одним из основных моментов в ходе анализа и обобщения результатов нашего исследования было решение вопроса влияния особенности личности на употребления СК – психопатологической основы развития аддиктивного поведения. Этот вопрос рассматривается как «краеугольный» камень в теоретическом и практическом плане и неоднократно исследовался как в отечественных, так и в иностранных работах. В нашем исследовании проблема описывалась с точки зрения изучения личности с использованием классических экспериментально-психологических методик Басса – 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). В результате оценки ассоциаций полиморфизмов исследуемых генов и количественных значений шкал опросника «СМОЛ» были установлены статистически значимые ассоциации: VNTR полиморфизма rs28363170\**9*/\**10* гена транспорта дофамина *SLC6A3* у пациентов, зависимых от СК, характеризующихся высокими результатами шкалы «Ипохондрия»; VNTR

полиморфизма rs28363170\*9/\*10 гена *SLC6A3* у пациентов, зависимых от СК, характеризующихся высокими результатами шкалы «Истерия»; генотипа rs6313\*T/\*C гена рецептора серотонина *HTR2A* у пациентов, зависимых от СК, характеризующихся высокими результатами шкалы «Депрессия».

В результате оценки ассоциаций полиморфизмов исследуемых генов и количественных значений шкал опросника «Показатели и формы агрессии А. Басса и А. Дарки» были установлены статистически значимые ассоциации генотипа rs6296\*C/\*C гена рецептора серотонина *HTR1B*; генотипа rs2702\*T/\*T гена транспорта дофамина *SLC6A3* у пациентов, зависимых от СК, характеризующихся высокими результатами шкалы «Косвенная агрессия»; – генотипа rs2702\*T/\*T гена *SLC6A3* у зависимых от СК пациентов, характеризующихся низкими показателями шкалы «Индекс враждебности».

Таким образом, нашим исследованием подтверждено: в общей популяции существует определенная категория лиц, характеризующаяся наследственной предрасположенностью к потреблению психоактивных веществ и большей вероятностью развития среди них наркологического заболевания. Данная группа высокого индивидуального (генетического) риска развития болезней зависимости составляет фундамент всей группы как алко-, так и наркозависимых и требует пристального внимания специалистов, проведения интенсивных и специфических профилактических мероприятий, в том числе раннего специфического медикаментозного вмешательства. Представители этой группы характеризуются быстротой развития, злокачественной тяжестью его протекания (резистентность к специфической терапии, слабость или отсутствие ремиссии) и неблагоприятным исходом заболевания.

Предложенный механизм определения портрета наркозависимого и детекции наиболее актуального наркотического средства на основе изучения множества результатов токсикологических исследований позволит переориентировать профилактическую работу непосредственно на целевую

аудиторию наркопотребителей, с учетом наиболее распространённого наркотического средства, возрастных и гендерных особенностей его потребителей.

Раннее выявление таких лиц, в том числе экспериментально-психологическими и молекулярно-генетическими методами позволит начать проведение среди них ранних специфических профилактических мероприятий, направленных на снижение зависимости. Непосредственной задачей раннего медико-генетического консультирования в наркологической практике является диагностика признаков генетической предрасположенности и оценка уровня генетического риска развития болезней зависимости от ПАВ. В данном случае основной целью консультирования служит информирование самого индивида либо его родственников о степени индивидуального биологического (генетического) риска и при необходимости разработка индивидуальных рекомендаций для проведения коррекционных (психологических, социальных, фармакологических) мероприятий, что позволит предотвратить возможную асоциализацию консультируемого. Важным применением результатов молекулярно-генетических исследований является предварительный прогноз развития клинической динамики (даже при первичном контакте), тяжести и риска суицида у лиц, зависимых от синтетических катинионов. Результаты нашего исследования показывают влияние полиморфных вариантов генов изученных систем на клинические проявления заболевания, их тяжесть и динамику. Согласно нашим результатам, генотипы больных с разной динамикой и тяжестью течения заболевания имеют статистически значимые отличия, что можно использовать при курации больных с зависимостью от катинионов. Как дальнейшее развитие этого направления, нам представляется подбор индивидуального фармакологического подхода к терапии зависимости при помощи молекулярно-генетического профилирования. Результаты нашего

исследования позволят решить задачи профилактики, ранней диагностики и превентивной терапии зависимости от катинонов.

## ГЛАВА 8. 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 НСН – 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.

4.1. 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.

4.2. 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 «Паранойяльность»,

«Шизоидность», «Достоверность», «Психопатия», отражающими превалирующими 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 формированием 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*.

## ГЛАВА 9. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение информации через анализ результатов токсикодиагностических отделений и центров позволяет отследить динамику и превалирование наркотического средства в ареале активности этого центра и создает предпосылки для разработки и адаптации методик фармакотерапии, что позволит быть готовым к появлению нового агента, с возможной нестандартной схемой терапии и клиники течения заболевания.
2. Следует использовать полученные результаты исследования полиморфизма наркомании в РБ, а также возрастные и гендерные особенностей аддиктов в РБ для разработки профилактических мероприятий и определения конкретной фокус-группы. Необходимо рассмотреть возможность совершенствования оказания специализированной наркологической помощи с учетом полученных нами результатов усредненного социального портрета аддикта.
3. Необходимо информировать специалистов (врачей психиатров-наркологов, медицинских психологов и прочих) в рамках непрерывного дополнительного профессионального образования о изменении картины наркотизации, распространять информацию о специфических особенностях протекания наркомания вследствие употребления синтетических дизайнерских наркотиков и синтетических катинонов в частности.
4. Рекомендуется внедрить в обязательные диагностические мероприятия генотипирования полиморфных вариантов генов *DRD2/ANKK1* (rs1800497), *DRD4* (rs4646984), *SLC6A3* (rs28363170), *SLC6A3* (rs2702), *HTR2A* (rs6313), *HTR1B* (rs6296) при постановке наркологического пациента на диспансерный учет, с целью разработки схемы его персонифицированной терапии.

5. При курации пациентов, зависимых от СК, следует быть настороженным в плане повышенной суицидальной готовности пациента, особенно в период абстиненции.
6. Необходимо учитывать специфические особенности протекания зависимости при лечении пациентов с зависимостью от СК. В случае генотипирования полиморфных вариантов генов *DRD2/ANKK1* (rs1800497), *DRD4* (rs4646984), *SLC6A3* (rs28363170), *SLC6A3* (rs2702), *HTR2A* (rs6313), *HTR1B* (rs6296) у конкретного пациента следует разработать примерную динамику развития заболевания и возможных осложнений.
7. Выстраивать диагностическую и мотивационную работу с зависимыми от СК после проведения экспериментально-психологического тестирования по методикам Басса – Дарки (Buss-Durkey Inventory) (1957) в адаптации А.К. Осницкого (1998), «Мини-мульти» в адаптации Ф.Б. Березина и М.П. Мирошникова (1958), уровня невротизации Л.И. Вассермана (в модификации В.В. Бойко, 1995) и провести корреляцию с полиморфизмами *DRD2/ANKK1* (rs1800497), *DRD4* (rs4646984), *SLC6A3* (rs28363170), *SLC6A3* (rs2702), *HTR2A* (rs6313), *HTR1B* (rs6296).

## ГЛАВА 10. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Альтшулер, В.Б. Алкоголизм [Текст] / В.Б. Альтшулер. – Москва : Гэотар-медиа, 2010. – 264 с.
2. Альтшулер, В.Б., Кравченко, С.Л. Клинические исследования алкоголизма как источник терапевтических поисков [Текст] / В.Б. Альтшулер, С.Л. Кравченко // Вопросы наркологии. – 2010. – №. 6. – С. 27–35.
3. Андрух, П.Г. Система психотерапии и реабилитации эмоциональных нарушений и сопряженных расстройств у лиц с зависимостью от психоактивных веществ [Текст] / П.Г. Андрух // СМБ. – 2011. – №2 – С. 97–103.
4. Анохина, И.П., Борисова, Е.В. Патогенез наркоманий [Текст] / И.П. Анохина, Е.В. Борисова // Психиатрия и психофармакотерапия. – 1999. – Т. 1. – №. 3. – С. 14–15.
5. Анохина, И.П. и др. Генетика зависимости от психоактивных веществ [Текст] / И.П. Анохина, А.О. Кибитов, И.Ю. Шамакина // Наркология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 56–58.
6. Анохина, И.П. Основные биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ [Текст] / И.П. Анохина // Вопросы наркологии. – 2013. – №. 6. – С. 40–59.
7. Артемова, Т.В., Катышев, П.А. и другие. Функции жаргона наркоманов и словообразовательные средства их осуществления (на материале социолингвистических опросов и словарей жаргона) [Текст] // Вестник КемГУ. – 2014. – №3 (59). – С.165–169.
8. Асадуллин, А.Р. Юлдашев, В.Л., Асадуллина, Г.М. и др. Факторы риска формирования аддиктивного поведения в молодежной среде: социально-психологическое тестирование обучающихся [Текст] / А.Р. Асадуллин,

- В.Л. Юлдашев, Г.М. Асадуллина, Э.А. Ахметова // Педагогический журнал Башкортостана. – 2016 – №1(62). – С. 119–124.
9. Асадуллин, А.Р., Юлдашев, В.Л. и др. Клинический случай внутривенного употребления метилendioксипировалерона у пациента с синдромом зависимости от синтетических стимуляторов / А.Р. Асадуллин, В.Л. Юлдашев, Э.А. Ахметова [Текст] // Неврологический вестник. Журнал имени В.М. Бехтерева. – 2016. – Выпуск 2. – С. 63–66.
  10. Асадуллин, А.Р., Галеева, Е.Х. и др. Подход к классификации «дизайнерских» наркотических средств и новых потенциально опасных химических веществ [Текст] / А.Р. Асадуллин, Е.Х. Галеева, С.Б. Лисовская, Э.А. Ахметова, И.В. Николаев // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2016. – №4. – С. 51–59.
  11. Асадуллин, А.Р., Юлдашев, В.Л. и др. Полиморфные варианты генарцептора 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.
  12. Асадуллин, А.Р. Асадуллина, Г.М. и др. Анализ суицидального поведения у 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.
  13. Асадуллин, Р.М. Человек в зеркале образования [Текст] : монография / Р.М. Асадуллин. – Москва : Наука, 2013.
  14. Баранов, В.М. «Квалифицированное молчание законодателя» как общеправовой феномен (к вопросу о сущности и сфере функционирования пробелов в праве) [Текст] / В.М. Баранов // Пробелы в российском законодательстве. – 2008. – №1. – С.75–78.

15. Баранок, Н.В., Крупицкий, Е.М. Влияние психотерапии созависимости родственников на стабилизацию ремиссии больных опийной наркоманией [Текст] / Н.В. Баранок, Е.М. Крупицкий // Обозрение психиатрии и мед. психологии им. В.М. Бехтерева. – 2012. – №. 4. – С. 21–25.
16. Богданова, И.В. Роль дофамина в механизмах формирования некоторых расстройств ЦНС и состояний зависимости (обзор литературы) [Текст] / И.В. Богданова // Український вісник психоневрології. – 2011. – Т. 19. – № 2. – С. 67.
17. Бохан, Н.А. Клиническая типология психопатологических расстройств у потребителей синтетических каннабиноидов (спайсов) [Текст] / Н.А. Бохан, Г.Ю. Селиванов // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – Томск, 2015. № 4 (89). – С. 18–23.
18. Белецкая, А.А. Медицинские и социальные последствия наркомании и токсикомании [Текст] // Проблемы законности. – 2013. – №124. – С. 20.
19. Брумштейн, Ю.М. и др. Анализ некоторых нетрадиционных возможностей построения и использования тестовых заданий с предлагаемыми наборами ответов [Текст] / Ю.М. Брумштейн, В.П. Ватулева, Н.Ф. Мангаладзе, В.Я. Тналиева // Известия ВолгГТУ. – 2010. – №9. – С.77–80.
20. Валинуров, Р.Г., Фасхутдинова, Г.Г., Асадуллин, А.Р. и др. Анализ ассоциаций полиморфных локусов генов ADH1B, ADH1C, PDYN с хроническим алкоголизмом [Текст] / Р.Г. Валинуров, Г.Г. Фасхутдинова, А.Р. Асадуллин, Э.К. Хуснутдинова // Медицинская генетика. – 2012. – № 10. – С. 12–20.
21. Вассерман, Л.И. и др. Нейрокогнитивный дефицит и депрессивные расстройства: структурно-функциональный подход в сравнительных многомерных исследованиях [Текст] / Л.И. Вассерман, Н.И. Ананьева, Е.Л. Вассерман, М.В. Иванов, Г.Э. Мазо, Н.Г. Незнанов, М.Г. Янушко //

- Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2013. – Т. 4. – С. 58–67.
22. Ворошилин, С.И. Аддиктивное рисковое поведение как проявление снижения инстинкта самосохранения [Текст] / С.И. Ворошилин // Суицидология. – 2013. – №1 (10). – С.61–68.
  23. Гаджиева, А.А., Азизова, Л.Г. Тенденции развития молодежной преступности в сфере незаконного оборота наркотиков (региональный аспект) [Текст] / А.А. Гаджиева, Л.Г. Азизова // Пробелы в российском законодательстве. – 2013. – №5. – С.146–149.
  24. Галузинский, А.А. Личность наркомана, психофизиологические аспекты формирования наркотической зависимости [Текст] / А.А. Галузинский // Пробелы в российском законодательстве. – 2011. – №6. – С.192–194.
  25. Гарганеев, С.В. Современный подросток с зависимым поведением: проблематика, вопросы превенции и психотерапии [Текст] / С.В. Гарганеев // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – №4. – С.82–85.
  26. Гарифуллин, Р.Р. Некоторые философско-психологические аспекты в теории аддиктивной личности [Текст] / Р.Р. Гарифуллин // КПЖ. – 2015. – №2.
  27. Гогуюева, М.М. Специфика негативного влияния субкультуры на развитие личности подростка [Текст] / М.М. Гогуюева // Вестник ТГПУ. – 2010. – №5. – С.153–159.
  28. Головки, А.И. и др. Токсикологическая характеристика синтетических каннабиноидов [Текст] / А.И. Головки, Л.В. Леонтьева, С.И. Головки и др. // Наркология. – 2014. – № 5. – С. 83–93.
  29. Головки, А.И., Бонитенко, Е.Ю. Терминологические и биологические парадоксы феномена «дизайнерские наркотики» [Текст] / А.И. Головки, Е.Ю. Бонитенко // Наркология. – Москва, 2015. – №1. – С.69–83.
  30. Грабяс, А., Тширшниц, В. и др. Эфедрины – лечебное и стимулирующее действие. Ультраэффективная жидкостная хроматография с тандемной

- масс-спектрометрией в исследованиях мочи [Текст] / А. Грабяс, В. Тширшниц, Д. Квятковская, М. Бальцежак // Аналитика. Наука и практика. – 2012. – № 1. – С. 17–21.
31. Гуреева, А.Ю., Сизов, С.В. Интернет-зависимость: современное состояние проблемы [Текст] / А.Ю. Гуреева, С.В. Сизов // БМИК. – 2015. – №2. – С.127–129.
32. Доклад о наркоситуации в Республике Башкортостан по итогам 2014 года. Утвержден Протоколом заседания антинаркотической комиссии Республики Башкортостан от 19.03.2015 №36. – Уфа : изд-во «Здравоохранение Башкортостана», 2015. – 222 с.
33. Долгачёва, О.И. и др. Некоторые организационно-правовые особенности проведения оперативно-разыскного мероприятия «Проверочная закупка» оперативными подразделениями по борьбе с незаконным оборотом наркотиков [Текст] / О.И. Долгачёва, А.С. Нефедьев, Н.Н. Потапова // Юридическая наука и практика: Вестник Нижегородской академии МВД России. – 2014. – №2 (26). – С.76–80.
34. Дьячкова, М.Г., Мордовский, Э.А. Аддиктивное поведение молодежи и подростков как социальное явление [Текст] / М.Г. Дьячкова, Э.А. Мордовский // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – №6. – С.20.
35. Егоров, А.Ю. Современные представления об интернет-аддикциях и подходах к их коррекции [Текст] / А.Ю. Егоров // Медицинская психология в России. – 2015. – №4 (33). – С.4.
36. Здравоохранение в России 2015. Статистический сборник. Росстат, Стат. сб./Росстат. – Москва, 2015. – 174 с.
37. Зражевская, И.А., Киян, К.А. Артистическая аддикция [Текст] / И.А. Зражевская, К.А. Киян // Медицина и образование в Сибири. – 2008. – №4. – С. 9.

38. Иванец, Н.Н. и др. Наркология: нац. рук. [Текст] / Н.Н. Иванец и др. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008.
39. Иванова, М.А., Павлова, Т.М., Воробьев, М.В. Эпидемиологическая ситуация по наркомании в Российской Федерации в 2000–2010 гг. [Текст] / М.А. Иванова, Т.М. Павлова, М.В. Воробьев // Здоровоохранение Российской Федерации. – 2012. – №. 4.
40. Исакова, М.Е. Непрерывная эпидуральная инфузия наркотических анальгетиков для лечения болевого синдрома у инкурабельных онкологических больных [Текст] / М.Е. Исакова // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 1992. – №2. – С.8–11.
41. Ильина, И.А., Ильин, И.С. Характеристика маргинальных правонарушений, связанных с преступностью [Текст] / И.А. Ильина, И.С. Ильин // Мир современной науки. – 2013. – №3 (18). – С.50–51.
42. Илюк, Р.Д., Рыбакова, К.В., Крупицкий, Е.М. Сравнительное исследование зависимости от пива и крепких алкогольных напитков [Текст] / Р.Д. Илюк, К.В. Рыбакова, Е.М. Крупицкий // СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2011. – 168 с.
43. Каклюгин, Н.В. «Синтетическая» Россия: прогрессирующее самоубийство наркотизирующейся молодежи [Текст] /Н.В. Каклюгин // Медицина. – Москва, 2014. – №4. – С. 1–27.
44. Калашникова, В.Ю. Социально психологические причины приобщения подростков к наркотикам [Текст] / В.Ю. Калашникова // Международный журнал экспериментального образования. – 2014. – №6. – С.86–87.
45. Калинин, В.В. Коррекция аффективных и когнитивных нарушений у больных эпилепсией и значение ламотриджина [Текст] / В.В. Калинин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – №. 2.
46. Камаев, А.Л. Анашизм [Текст] / А.Л. Камаев. – Самара, 1991. – 212с.
47. Катаев, С.С., Крылова, Е.А. и др. Идентификация метилендиоксипиравалерона и его метаболитов в моче методом ГХ-МС

- [Текст] / С.С. Катаев, Е.А. Крылова, Н.Б. Зеленина, Л.Н. Курдина // ПЭМ. – 2010. – №3-4. – С. 32–35.
48. Квасневский, А.Л., Фомовский, Б.И. Особенности диагностики и лечения бессонницы [Текст] / А.Л. Квасневский, Б.И. Фомовский // Український медичний часопис. – №. 2. – С. 78–83.
49. Кекелидзе, З.И., Чехонин, В.П. Критические состояния в психиатрии [Текст] / З.И. Кекелидзе, В.П. Чехонин. – Москва : Издательство ГНЦССП им. В.П. Сербского, 1997. – 362 с.
50. Кибитов, А.О. Генетика наркологических заболеваний: молекулярно-генетический профиль дофаминовой нейромедиаторной системы при алкоголизме и опийной наркомании [Текст] / А.О. Кибитов // Наркология. – 2011. – № 9. – С. 25–42.
51. Кибитов, А.О. Клиническая генетика наркологических заболеваний: роль генов системы дофамина [Текст] / А.О. Кибитов // Вопросы наркологии. – 2013. – № 6. – С. 60–80.
52. Ким Джэй-Он, Мьюллер Чарльза У. Факторный анализ: статистические методы и практические вопросы [Текст]. – Москва : изд-во «Финансы и статистика», 1989. – С. 216.
53. Клименко, Т.В., Гусева, О.И., Романов, А.А. Организационные меры по оптимизации производства судебно-психиатрической экспертизы лиц с наркологическими расстройствами в рамках действующего законодательства Российской Федерации [Текст] / Т.В. Клименко, О.И. Гусева, А.А. Романов // Российский психиатрический журнал. – 2016. – № 2. – С. 9–14.
54. Колесниченко, Е.В., Барыльник, Ю.Б. Поиск ассоциации между полиморфизмом T102C гена 5-HT<sub>2A</sub> и риском развития параноидной шизофрении [Текст] / Е.В. Колесниченко, Ю.Б. Барыльник // БМИК. – 2015. – №2. – С 198–202.

55. Левчук, Л.А., Лосенков, И.С. и др. Ассоциация полиморфизма гена рецептора серотонина 2с (HTR2C) с депрессивными расстройствами [Текст] / Л.А. Левчук, И.С. Лосенков, Н.М. Вялова, М.В. Шмиголь, Е.В. Лебедева, Г.Г. Симуткин, С.А. Иванова // Фундаментальные исследования. – 2013. – №1–2. – С. 299–303.
56. Лекомцев, В.Т., Коваленко, Е.В., Поздеев, А.Р. Социально-психологическая характеристика подростков с психическими нарушениями, совершивших правонарушения [Текст] / В.Т. Лекомцев, Е.В. Коваленко, А.Р. Поздеев // ПЭМ. – 2010. – №1–2. – С.24–27.
57. Литвицкий, П.Ф. Наркомании, токсикомании, отравления [Текст] / П.Ф. Литвицкий // ВСП. –2014. – № 3. – С.51–60.
58. Лукманова, Л.И., Давлетшин, Р.А. и др. Поиск ассоциаций полиморфных вариантов генов *hgscl*, *hpd* и *hgss3* с повышенным риском развития алкогольного гепатита [Текст] / Л.И. Лукманова, Р.А. Давлетшин, В.Л. Юлдашев, А.Р. Асадуллин, Т.В. Викторова, О.В. Кочетова // Медицинская генетика. – 2011. – Т. 10. – № 9. – С. 31–35.
59. Мелентьев, А.Б., Катаев, С.С. Метаболизм дизайнерских наркотиков. Психоделики серии 2С [Текст] / А.Б. Мелентьев, С.С. Катаев // Наркология. – 2015. – № 1. – С. 58–68.
60. Менделевич, В.Д. Психотические расстройства в результате употребления наркотиков: современное состояние проблемы [Текст] / В.Д. Менделевич // Наркология. – Москва, 2014. – №7. – С. 93–100.
61. Менделевич, В.Д. Психиатрия в эпоху аддиктологии: новые диагностические и терапевтические реалии [Текст] / В.Д. Менделевич // Неврологический вестник. – 2015. – №. 2. – С. 5–15.
62. Мрыхин, В.В., Анцыборов, А.В. Дизайнерские наркотики: краткая история, попытка систематизации на примере «спайсов» и «солей» (обзор) [Текст] / В.В. Мрыхин, А.В. Анцыборов // Интерактивная наука. – 2017. – № 11. – С. 36–39.

63. Незнанов, Н.Г. и др. От разработки эндофеноменологической классификации депрессии к дифференцированному назначению антидепрессивной терапии [Текст] / Н.Г. Незнанов и др. // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – Т. 4. – С. 1–7.
64. Овчинников, А.А., Патрикеева, О.Н. Синтетические каннабиноиды: психотропные эффекты, побочные действия, риски употребления [Текст] / А.А. Овчинников, О.Н. Патрикеева // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – №3. – С.82.
65. Осколок, Л.Н., Терентьев, А.А. Патофизиологические аспекты хронического алкоголизма, наркомании и токсикомании [Текст] / Л.Н. Осколок, А.А. Терентьев // Фундаментальные исследования. – 2011. – №10-2. – С.340–344.
66. Первова, И.Л. Представления об аддикциях: социологический аспект [Текст] / И.Л. Первова // Вестник СПбГУ. Серия 12. Социология. – 2009. – №4. – С.38–45.
67. Пичиков, А.А., Попов, Ю.В., Яковлева, Ю.А. Динамика самоповреждающего поведения и суицидальное фантазирование в подростковом возрасте [Текст] / А.А. Пичиков, Ю.В. Попов, Ю.А. Яковлева // Обзорение психиатрии и медицинской психологии. – 2016. – № 4. – С. 80–85.
68. Подгорный, А.З. и др. Статистические методы – инструмент изучения социально-экономических процессов [Текст] / А.З. Подгорный и др. – Одесса : Бахва, 2013. – 276 с.
69. Полунина, А.Г., Брюн, Е.А. Антисоциальное поведение: нейропсихологические корреляты и роль нейробиологических факторов [Текст] / А.Г. Полунина, Е.А. Брюн // Социальная и клиническая психиатрия. – 2013. – Т. 23. – № 4. – С.83–89.
70. Попов М. Ю., Козловский В. Л. Стратегии фармакологической коррекции когнитивных нарушений у пациентов с параноидной

- шизофренией, принимающих галоперидол [Текст] // Социальная и клиническая психиатрия. – 2012. – Т. 22. – №. 3.– С 81–88.
71. Постановление Правительства РФ от 30 июня 1998 г. № 681 «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации» [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://base.garant.ru/12112176/>
72. Постановление Правительства РФ от 07.07.2011 № 540 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации по вопросам, связанным с оборотом наркотических средств и психотропных веществ» [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=116431>.
73. Постановление Правительства Российской Федерации от 6 октября 2011 г. № 822 г. Москва [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.rg.ru/2011/10/19/narko-dok.html>.
74. Постановление Правительства РФ от 22.02.2012 № 144 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации в связи с совершенствованием контроля за оборотом наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=126621>.
75. Пятницкая, И.Н. Клиническая наркология [Текст] / И.Н. Пятницкая. – Москва : Рипол Классик, 1975.
76. Пятницкая, И.Н. Общая и частная наркология [Текст] / И.Н. Пятницкая // Руководство для врачей. – Москва : Медицина. – 2008.
77. Рахманова, А.Г. и др. Анализ причин смерти ВИЧ-инфицированных в 2008–2010 гг. по материалам клинической инфекционной больницы им. СП Боткина, г. Санкт-Петербург [Текст] / А.Г. Рахманова и др. // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93. – № 3. – С. 522–526.

78. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст] / О.Ю. Реброва. – Москва : МедиаСфера. – 2002. – С. 305.
79. Руженков, В.А., Лукьянцева, И.С. Аддиктивное поведение студенческой молодежи: систематика, распространенность, клиника и профилактика [Текст] / В.А. Руженков, И.С. Лукьянцева // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2015. – №10 (207). – С.13–25.
80. Рыбакова, К.В., Дубинина, Л.А. и др. Оценка качества ремиссии у больных алкогольной зависимостью на основе клинических и социально-психологических критериев реадaptации к трезвости [Текст] / К.В. Рыбакова, Л.А. Дубинина, Н.Г. Незнанов, А.С. Киселев, Е.М. Крупицкий // Обозрение медицинской психологии и психиатрии. – 2012. – № 4. – С. 63–72.
81. Сидорин, М.В. Особенности социально-психологических взаимосвязей аддиктивной личности [Текст] / М.В. Сидорин // Известия Самарского научного центра РАН. – 2009. – №4-4. – С. 959–963.
82. Симатова, О.Б. Психологические механизмы формирования аддиктивного поведения [Текст] / О.Б. Симатова // Вестник ЗабГУ. – 2008. – № 1. – С.83–92.
83. Скибицкая, В.И., Костенко, Г.А. Профилактика наркомании в молодежной среде [Текст] / В.И. Скибицкая, Г.А. Костенко // Научный вестник ЮИМ. – 2014. – № 4. – С.74–77.
84. Скрыль, Е.В. Психические расстройства при токсической каннабиоидной энцефалопатии [Текст] / Е.В. Скрыль // Клиническая медицина Казахстана. – 2013. – №. 3 (29). – С. 68–70.
85. Смирнов, А.В. Глубинно-психологические компоненты предрасположенности к аддиктивному поведению в структуре интегральной индивидуальности [Текст] / А.В. Смирнов // Вестник

- Санкт-Петербургского университета. Серия 12. Психология. Социология. Педагогика. Вып. 3. 2010. С. 214–224.
86. Собчик, Л.Н. СМИЛ [Текст] / Л.Н. Собчик // Стандартизированный многофакторный метод исследования личности. – Санкт-Петербург : Речь. – 2003. – С. 31–35.
87. Солдаткин, В.А., Дьяченко, А.В., Мавани, Д.Ч. Концепции формирования компьютерной зависимости [Текст] / В.А. Солдаткин, А.В. Дьяченко, Д.Ч. Мавани // Социальная и клиническая психиатрия. – 2013. – Т. 23. – №. 3. – С 104–110.
88. Солдаткин, В.А. и др. Суицидологический скрининг: проблема использования психометрических методик [Текст] / В.А. Солдаткин // Суицидология. – 2015. – Т. 6. – №. 4 (21). – С. 40–48.
89. Солдаткин, В.А., Перехов, А.Я., Труфанова, О.К. и др. Клиническая психометрика [Текст] / В.А. Солдаткин, А.Я. Перехов, О.К. Труфанова и др. – Ростов-на-Дону, 2015. – 264 с.
90. Стасенко, В.Л. и др. Распространенность вич-инфекции среди потребителей инъекционных наркотиков в сибирском регионе [Текст] / В.Л. Стасенко и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 1. – С. 8-8.
91. Степина, И.В. Прагматика сленгизмов, характеризующих названия наркотических средств [Текст] / И.В. Степина // Инновационная наука. – 2016. – №3-3 (15). – С.189–190.
92. Тазлова, Р.С. Алкогольная болезнь в сравнительном аспекте с наркоманией и токсикоманией [Текст] / Р.С. Тазлова // СМЖ. – 2007. – №S2. – С.50–51.
93. Тархан, А.У., Нежданов, Г.А. и др. Функциональные асимметрии головного мозга и клинические особенности алкоголизма [Текст] / А.У. Тархан, Г.А. Нежданов, Е.Ю. Зубова, Ю.В. Попов, Е.И. Чехлатый,

- Н.Г. Незнанов, Е.М. Крупицкий // Неврологический вестник. – 2016. – № 1. – С. 42–52.
94. Телепова, Н.Н. Влияние аддиктивных факторов на формирование личности [Текст] / Н.Н. Телепова // Вестник СамГУ. – 2012. – №2-1. – С.160–166.
95. Тимербулатов, И.Ф., Евтушенко, Е.М. Опыт модернизации психотерапевтической помощи в Республике Башкортостан [Текст] / И.Ф. Тимербулатов, Е.М. Евтушенко // Российский психиатрический журнал. – 2016. – №. 4. – С. 66–68.
96. Ураков, А.Л. Синтетические и естественные каннабиноиды, трава дикорастущей конопли (марихуана, каннабис), гашиш, спайс, «арома микс», манага: фармакологические эффекты при курении и приеме внутрь [Текст] / А.Л. Ураков // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 2. – С. 21–26.
97. Фадеева, С.В. Факторы риска развития наркотической и компьютерной зависимостей в подростковой среде [Текст] / С.В. Фадеева // Сибирский педагогический журнал. – 2010. – №5. – С.217–224.
98. Фасхутдинова, Г.Г. Молекулярно-генетическое изучение зависимости от психоактивных веществ [Текст]: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Уфа, 2010. – 24 с.
99. Филиппов, Е.С., Перфильева, Н.А. Задержка внутриутробного развития плода: современные аспекты проблемы [Текст] / Е.С. Филиппов, Н.А. Перфильева // Сиб. мед. журн. (Иркутск). – 2007. – №2. – С.9–14.
100. Цыганков, Б.Д., Шамов, С.А., Земсков, М.Н. Подходы к лечению абстинентного, постабстинентного состояния наркологических больных [Текст] / Б.Д. Цыганков, С.А. Шамов, М.Н. Земсков // Российский медицинский журнал. – 2013. – №4. – С.32–36.

101. Циркин, В.И., Багаев, В.И., Бейн, Б.Н. Роль дофамина в деятельности мозга (обзор литературы) [Текст] / В.И. Циркин, В.И. Багаев, Б.Н. Бейн // Вятский медицинский вестник. – 2010. – №1. – С.7–18.
102. Чайковская, И.Л., Уразаев, Т.Х., Брусин, К.М. Острые отравления каннабиномиметиками [Текст] / И.Л. Чайковская, Т.Х. Уразаев, К.М. Брусин // Роль токсикологических центров в обеспечении химической безопасности на региональном уровне: тез. науч.-практ. конф. Уральского федерального округа по клинической токсикологии с международным участием (13–15 октября 2011 г., Екатеринбург) / под ред. В.Г. Сенцова. – Екатеринбург : Издательство УГМА, 2011. – С.119–120.
103. Черепкова, Е.В., Чухрова, М.Г., Кушнарев, А.П. Психоэмоциональные нарушения и склонность к криминальному поведению, сопутствующие наркотической зависимости [Текст] / Е.В. Черепкова, М.Г. Чухрова, А.П. Кушнарев // МНКО. – 2014. – №5 (48). – С. 222–224.
104. Чухрова, М.Г., Ермолаева, А.В. Интернет-зависимость как вариант аддиктивного поведения [Текст] / М.Г. Чухрова, А.В. Ермолаева // МНКО. – 2012. – №2. – С.231–234.
105. Шведов, А.С. Теория вероятностей и математическая статистика [Текст] / А.С. Шведов. – Москва : ВШЭ, 2005. – 254 с. ; 2016.
106. Шур, В.Ю., Самотруева, М.А. и др. Серотонин: биологические свойства и перспективы клинического применения [Текст] / В.Ю. Шур, М.А. Самотруева, М.В. Мажитова, Н.Н. Тризно // Фундаментальные исследования. – 2014. – №7. – С. 621–628.
107. Юлдашев, В.Л., Асадуллин, А.Р. и др. Цели и мишени первичной профилактической программы «Здоровая семья» [Текст] / В.Л. Юлдашев, А.Р. Асадуллин, Э.А. Ахметова, Э.Р. Рахматуллин // Медицинский вестник Башкортостана. – Уфа, 2015. – №4. – С. 5–9.
108. Юлдашев, В.Л., Галеева, Е.Х., Асадуллин, А.Р. и др. Особенности распространенности и потребления синтетических дизайнерских

- наркотических средств на территории Республики Башкортостан [Текст] / В.Л. Юлдашев, Е.Х. Галеева, А.Р. Асадуллин, Э.А. Ахметова, И.В. Николаев, М.В. Илларионов // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2016. – №3. – С. 69–75.
109. Aarde S. M. et al. In vivo potency and efficacy of the novel cathinone  $\alpha$ -pyrrolidinopentiophenone and 3, 4-methylenedioхуpyrovalerone: self-administration and locomotor stimulation in male rats //Psychopharmacology. – 2015. – Т. 232. – №. 16. – С. 3045-3055.
110. Abbott R., Smith D. E. The new designer drug wave: a clinical, toxicological, and legal analysis //Journal of Psychoactive Drugs. – 2015. – Т. 47. – №. 5. – С. 368-371.
111. Abdolmaleky H. M. et al. DNA hypermethylation of serotonin transporter gene promoter in drug naive patients with schizophrenia //Schizophrenia research. – 2014. – Т. 152. – №. 2. – С. 373-380.
112. Agrawal A, Lynskey MT, Pergadia ML, et al. Early Cannabis Use and DSM-IV Nicotine Dependence: A Twin Study. *Addiction* (Abingdon, England). 2008;103(11):1896-1904. doi:10.1111/j.1360-0443.2008.02354.x.
113. Agrawal A., Lynskey M. T. Are there genetic influences on addiction: evidence from family, adoption and twin studies //Addiction. – 2008. – Т. 103. – №. 7. – С. 1069-1081.
114. Afify E. A. et al. Characterization of the Antinociceptive Mechanisms of Khat Extract (*Catha edulis*) in Mice //Frontiers in Neurology. – 2017. – Т. 8.
115. Al-Mamary M. et al. Investigation into the toxicological effects of *Catha edulis* leaves: a short term study in animals //Phytotherapy Research. – 2002. – Т. 16. – №. 2. – С. 127-132.
116. Allain F. et al. How fast and how often: The pharmacokinetics of drug use are decisive in addiction //Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2015. – Т. 56. – С. 166-179.

117. Allain F. et al. Intermittent intake of rapid cocaine injections promotes robust psychomotor sensitization, increased incentive motivation for the drug and mGlu2/3 receptor dysregulation //Neuropharmacology. – 2017.
118. Alles G. A., Fairchild M. D., Jensen M. Chemical pharmacology of *Catha edulis* //J Med Pharm Chem. – 1961. – T. 3. – №. 2. – C. 323-352.
119. Alvarez J. C. et al. Identification and quantification of 4-methylethcathinone (4-MEC) and 3, 4-methylenedioxypropylamphetamine (MDPV) in hair by LC–MS/MS after chronic administration //Forensic Science International. – 2017. – T. 270. – C. 39-45.
120. Alvi A. et al. Does khat chewing increases the risk of Mycobacterium tuberculosis infection by macrophage immune modulation? //Medical hypotheses. – 2014. – T. 82. – №. 6. – C. 667-669.
121. Al-Motarreb A, Al-Habori M, Broadley KJ (2010) Khat chewing, cardiovascular disease and other internal medical problems; the current situation and directions for future research. J Ethnopharmacol 132:540–548.
122. American Association of Poison Control Centers. [www.aapcc.org](http://www.aapcc.org)
123. Anthony J. C. et al. Polydrug Use: Research Topics and Issues //The Oxford Handbook of Substance Use and Substance Use Disorders. – 2016. – T. 2. – C. 29.
124. Aknouche F. et al. Presence of mephedrone and methylone in an attempted suicide: A surprising result where toxicological analyses have changed the initial conclusions //Toxicologie Analytique et Clinique. – 2017. – T. 29. – №. 1. – C. 130-133.
125. Anderson L. J., Flynn A., Pilgrim J. L. A global epidemiological perspective on the toxicology of drug-facilitated sexual assault: A systematic review //Journal of Forensic and Legal Medicine. – 2017.
126. Andreassen, O.A., Djurovic, S., Thompson, W.K., Schork, A.J., Kendler, K.S., O'Donovan, M.C. et al. Improved detection of common variants associated

- with schizophrenia by leveraging pleiotropy with cardiovascular-disease risk factors. *Am J Hum Genet.* 2013; 92: 197–209.
127. Anselmo A. C., Mitragotri S. Impact of particle elasticity on particle-based drug delivery systems // *Advanced drug delivery reviews.* – 2017. – T. 108. – C. 51-67.
  128. Antypa N., Serretti A., Rujescu D. Serotonergic genes and suicide: a systematic review // *European Neuropsychopharmacology.* – 2013. – T. 23. – №. 10. – C. 1125-1142.
  129. Archer RP (2009) Fluoromethcathinone, a new substance of abuse. *Forensic Sci Int* 185(1–3):10–20
  130. Arunotayanun W. et al. An analysis of the synthetic tryptamines AMT and 5-MeO-DALT: emerging ‘novel psychoactive drugs’ // *Bioorganic & medicinal chemistry letters.* – 2013. – T. 23. – №. 11. – C. 3411-3415.
  131. Ashrafioun L. et al. Patterns of Use, Acute Subjective Experiences, and Motivations for Using Synthetic Cathinones (“Bath Salts”) in Recreational Users // *Journal of Psychoactive Drugs.* – 2016. – T. 48. – №. 5. – C. 336-343.
  132. Australian R. et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders // *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry.* – 2017.
  133. Bade R. et al. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry determination of synthetic cathinones and phenethylamines in influent wastewater of eight European cities // *Chemosphere.* – 2017. – T. 168. – C. 1032-1041.
  134. Bachi K. et al. Is biological aging accelerated in drug addiction? // *Current Opinion in Behavioral Sciences.* – 2017. – T. 13. – C. 34-39.
  135. Balestri M. et al. Nine differentially expressed genes from a post mortem study and their association with suicidal status in a sample of suicide completers, attempters and controls // *Journal of Psychiatric Research.* – 2017.
  136. Banks S. *Ethics and values in social work.* – 2001.

137. Bassa A., Darki A. Diagnosis of aggression. – 2002.
138. Baransel Isir A. et al. Genetic contributing factors to substance abuse: an association study between eNOS gene polymorphisms and cannabis addiction in a Turkish population //Australian Journal of Forensic Sciences. – 2016. – T. 48. – №. 6. – C. 676-683.
139. Barbanti P. et al. Dopaminergic symptoms in migraine //Neurological Sciences. – 2013. – T. 34. – №. 1. – C. 67-70.
140. Barceloux D. G. Methcathinone, Mephedrone, and Methyline //Medical Toxicology of Drug Abuse: Synthesized Chemicals and Psychoactive Plants. – 2012. – C. 120-125.
141. Batisse A. et al. Cathinones use in Paris //L'Encephale. – 2016. – T. 42. – №. 4. – C. 354-360.
142. Beaulieu J. M., Gainetdinov R. R. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors //Pharmacological reviews. – 2011. – T. 63. – №. 1. – C. 182-217.
143. Beaman J., Hayes E. E. Bath salts: synthetic cathinones signs, symptoms, and treatment //Psychiatric Times. – 2013. – T. 30. – №. 6. – C. 28A-28A.
144. Bedendo A. et al. Neurobiology of Substance Abuse //Innovations in the Treatment of Substance Addiction. – Springer International Publishing, 2016. – C. 17-34.
145. Belackova V. et al. Assessing the impact of laws controlling the online availability of 25I-NBOMe, AH-7921, MDPV and MXE—outcomes of a semi-automated e-shop monitoring //Drugs: Education, Prevention and Policy. – 2017. – C. 1-9.
146. Belackova V. et al. “Just another drug” for marginalized users: The risks of using synthetic cathinones among NSP clients in the Czech Republic //Journal of Substance Use. – 2017. – C. 1-7.

147. Belin-Rauscent A. et al. How preclinical models evolved to resemble the diagnostic criteria of drug addiction //Biological psychiatry. – 2016. – T. 79. – №. 1. – C. 39-46.
148. Bell S. et al. The Amera People of Kenya. A Medical and Social Study. Part I: Geographical and Ethnological Background //Journal of Tropical Medicine and Hygiene. – 1955. – T. 58. – №. 10. – C. 223-39.
149. Bellgrove MA, Chambers CD, Johnson KA, Daibhis A, Daly M, Hawi Z, Lambert D, Gill M, Robertson IH. Dopaminergic genotype biases spatial attention in healthy children. Mol Psychiatry 2007;12(8):786–92. [PubMed: 17549062]
150. Bengesser S. et al. Endoplasmic reticulum stress and bipolar disorder-almost forgotten therapeutic drug targets in the unfolded protein response pathway revisited //CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders). – 2016. – T. 15. – №. 4. – C. 403-413.
151. Berggren U. et al. Dopamine D2 receptor genotype is associated with increased mortality at a 10-year follow-up of alcohol-dependent individuals //Alcohol and alcoholism. – 2010. – T. 45. – №. 1. – C. 1-5.
152. Berihu B. A. et al. Toxic effect of khat (*Catha edulis*) on memory: Systematic review and meta-analysis //Journal of Neurosciences in Rural Practice. – 2017. – T. 8. – №. 1. – C. 30.
153. Bernard H. R., Bernard H. R. Social research methods: Qualitative and quantitative approaches. – Sage, 2012.
154. Bertran E. A. et al. The Arab American experience with diabetes: Perceptions, myths and implications for culturally-specific interventions //primary care diabetes. – 2017. – T. 11. – №. 1. – C. 13-19.
155. Berumen L. C. et al. Serotonin receptors in hippocampus //The Scientific World Journal. – 2012. – T. 2012.

156. Bhaskar L. V. K. S., Kumar S. A. Polymorphisms in genes encoding dopamine signalling pathway and risk of alcohol dependence: a systematic review //Acta neuropsychiatrica. – 2014. – T. 26. – №. 02. – C. 69-80.
157. Bijlsma L. et al. Identification and characterization of a novel cathinone derivative 1-(2, 3-dihydro-1H-inden-5-yl)-2-phenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)-ethanone seized by customs in Jersey //Forensic Toxicology. – 2016. – T. 34. – №. 1. – C. 144-150.
158. Blum , K. , Sheridan , P. J. , Wood , R. C. , Braverman , E. R. , Chen , T. J. , & Comings , D. E. ( 1995 ). Dopamine D2 receptor gene variants: Association and linkage studies in impulsive-addictive compulsive behaviour . P harmacogenetics , 5 , 121 – 141 .
159. Blum K. Allelic polygene diagnosis of reward deficiency syndrome and treatment : пат. 6132724 США. – 2000.
160. Boileau I. et al. In vivo evidence for greater amphetamine-induced dopamine release in pathological gambling: a positron emission tomography study with [11C]-(+)-PHNO //Molecular psychiatry. – 2014. – T. 19. – №. 12. – C. 1305-1313.
161. Bonano J. S. et al. Abuse-related and abuse-limiting effects of methcathinone and the synthetic “bath salts” cathinone analogs methylenedioxypropylamphetamine (MDPV), methylone and mephedrone on intracranial self-stimulation in rats //Psychopharmacology. – 2014. – T. 231. – №. 1. – C. 199-207.
162. Borgemeester R. W. K., Lees A. J., van Laar T. Parkinson's disease, visual hallucinations and apomorphine: A review of the available evidence //Parkinsonism & related disorders. – 2016. – T. 27. – C. 35-40.
163. Botanas C. J. et al. A novel synthetic cathinone, 2-(methylamino)-1-(naphthalen-2-yl) propan-1-one (BMAPN), produced rewarding effects and altered striatal dopamine-related gene expression in mice //Behavioural brain research. – 2017. – T. 317. – C. 494-501.

164. Botanas C. J. et al. The abuse potential of two novel synthetic cathinones with modification on the alpha-carbon position, 2-cyclohexyl-2-(methylamino)-1-phenylethanone (MACHP) and 2-(methylamino)-1-phenyloctan-1-one (MAOP), and their effects on dopaminergic activity //Pharmacology Biochemistry and Behavior. – 2017.
165. Bota M., Sporns O., Swanson L. W. Architecture of the cerebral cortical association connectome underlying cognition //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2015. – T. 112. – №. 16. – C. E2093-E2101.
166. Botros M. et al. Serotonin Syndrome and Critical Care: A Case Report //CHEST Journal. – 2016. – T. 150. – №. 4. – C. 384A-384A.
167. Bousman CA, McKetin R, Burns R, et al. Typologies of positive psychotic symptoms in methamphetamine dependence. The American journal on addictions / American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions. 2015;24(2):94-97. doi:10.1111/ajad.12160.
168. Boyer E. W., Traub S. J., Grayzel J. Serotonin syndrome (serotonin toxicity). – 2016.
169. Brandt S. D. et al. Analysis of NRG ‘legal highs’ in the UK: identification and formation of novel cathinones //Drug testing and analysis. – 2011. – T. 3. – №. 9. – C. 569-575.
170. Brecher, Edward M. (1988). Licit and illicit drugs : the Consumers Union report on narcotics, stimulants, depressants, inhalants, hallucinogens, and marijuana -including caffeine, nicotine, and alcohol. the editors of Consumer Reports (16th print. ed.). Boston, 1988: Little, Brown and Company. ISBN 978-0316107174.
171. Brenneisen R. et al. Amphetamine-like effects in humans of the khat alkaloid cathinone //British journal of clinical pharmacology. – 1990. – T. 30. – №. 6. – C. 825-828.
172. Bretteville-Jensen A. L. et al. Synthetic cannabinoids and cathinones: prevalence and markets. – 2013.

173. Bryman A. Social research methods. – Oxford university press, 2015.
174. Brooke C. Khat (*Catha edulis*): its production and trade in the Middle East // *The Geographical Journal*. – 1960. – T. 126. – №. 1. – C. 52-59.
175. Bruce N., Pope D., Stanistreet D. Quantitative methods for health research: a practical interactive guide to epidemiology and statistics. – John Wiley & Sons, 2008.
176. Bjork J.M., Dougherty D.M., Moeller F.G., Swann A.C. Differential behavioral effects of plasma tryptophan depletion and loading in aggressive and nonaggressive men // *Neuropsychopharmacology*. 2000. Vol. 22. P. 357–369.
177. Bjorklund, A. Dopamine neuron systems in the brain: an update trends / A. Bjorklund, S. B. Dunnett // *Neurosci.* — 2007. — Vol. 30. — P. 194—202.
178. Burghardt P. R. et al. Nucleus accumbens cocaine-amphetamine regulated transcript mediates food intake during novelty conflict // *Physiology & behavior*. – 2016. – T. 158. – C. 76-84.
179. Butcher J. N. Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI). – 2001.
180. Butcher J. N., Williams C. L. Essentials of MMPI-2 and MMPI-A interpretation. – Minneapolis : University of Minnesota Press, 2000.
181. Büttner A. The neuropathology of drug abuse // *Current Opinion in Behavioral Sciences*. – 2017. – T. 13. – C. 8-12.
182. Byrska B., Stanaszek R., Zuba D. Alpha-PVP as an active component of herbal highs in Poland between 2013 and 2015 // *Drug testing and analysis*. – 2017.
183. Campbell A., Neill N. O., Higgins K. Health and Social Care workers' perceptions of NPS use in Northern Ireland // *International Journal of Drug Policy*. – 2017. – T. 40. – C. 93-101.
184. Capusan A. J. et al. Genetic and environmental contributions to the association between attention deficit hyperactivity disorder and alcohol dependence in adulthood: A large population-based twin study // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. – 2015. – T. 168. – №. 6. – C. 414-422.

185. Carr L. G. et al. A quantitative trait locus for alcohol consumption in selectively bred rat lines //Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 1998. – T. 22. – №. 4. – C. 884-887.
186. Carlier J. et al. Identification of New Synthetic Cannabinoid ADB-CHMINACA (MAB-CHMINACA) Metabolites in Human Hepatocytes //The AAPS Journal. – 2017. – C. 1-10.
187. Carlisle A. An Essay on the Disorders of Old Age: And on the Means for Prolonging Human Life. – Longman, Hurst, Rees, Orme, and Brown, 1818.
188. Casey K. F. et al. Reduced dopamine response to amphetamine in subjects at ultra-high risk for addiction //Biological psychiatry. – 2014. – T. 76. – №. 1. – C. 23-30.
189. Caulfield A. Do the risks of khat-induced dependence and psychosis warrant the 2014 UK ban? //Drug Science, Policy and Law. – 2016. – T. 2. – C. 20-28.
190. Celada P., Bortolozzi A., Artigas F. Serotonin 5-HT1A receptors as targets for agents to treat psychiatric disorders: rationale and current status of research //CNS drugs. – 2013. – T. 27. – №. 9. – C. 703-716.
191. Chatwin C. et al. New drugs, new directions? Research priorities for new psychoactive substances and human enhancement drugs //International Journal of Drug Policy. – 2017. – T. 40. – C. 1-5.
192. Chartier K. G., Thomas N. S., Kendler K. S. Interrelationship between family history of alcoholism and generational status in the prediction of alcohol dependence in US Hispanics //Psychological Medicine. – 2017. – T. 47. – №. 1. – C. 137.
193. Chavarria-Siles I. et al. Translational Neuroscience in Clinical Psychiatry //Mount Sinai Expert Guides: Psychiatry. – 2017. – C. 18-23.
194. Chavant F. et al. New synthetic drugs in addictovigilance //Thérapie. – 2015. – T. 70. – №. 2. – C. 179-189.

195. Cheong J. H. et al. Behavioral evidence for the abuse potential of the novel synthetic cathinone alpha-pyrrolidinopentiothiophenone (PVT) in rodents //Psychopharmacology. – 2017. – C. 1-11.
196. Cheah S. Y. et al. Interaction of multiple gene variants and their effects on schizophrenia phenotypes //Comprehensive Psychiatry. – 2016. – T. 71. – C. 63-70.
197. Chien G. C. C., Odonkor C., Amorapanth P. Is Kratom the New ‘Legal High’ on the Block?: The Case of an Emerging Opioid Receptor Agonist with Substance Abuse Potential //Pain Physician. – 2017. – T. 20. – C. E195-E198
198. Ghosh J., Pradhan S., Mittal B. Identification of a novel ANKK1 and other dopaminergic (DRD2 and DBH) gene variants in migraine susceptibility //Neuromolecular medicine. – 2013. – T. 15. – №. 1. – C. 61-73.
199. Chronis, A. M. Enhancements to the behavioral parent training paradigm for families of children with ADHD: Review and future directions / A. M. Chronis, A. Chacko, G. A. Fabiano [et al.] // Clinical Child and Family Psychology Review. – 2004. – Vol. 7. – P. 1–27.
200. Cloninger C. R., Svrakic D. M. Personality disorders //The medical basis of psychiatry. – Springer New York, 2016. – C. 537-550.
201. Cockerham W. C. Sociology of mental disorder. – Routledge, 2016.
202. Cohen J. et al. Applied multiple regression/correlation analysis for the behavioral sciences. – Routledge, 2013.
203. Colliver J. D., Kopstein A. N. Trends in cocaine abuse reflected in emergency room episodes reported to DAWN. Drug Abuse Warning Network //Public health reports. – 1991. – T. 106. – №. 1. – C. 59.
204. Comings , D. E. , Gade , R. , Wu , S. , Chiu , C. , Dietz , G. , Muhleman , D., et al. ( 1997 ). Studies of the potential role of the dopamine D1 receptor gene in addictive behaviors . Molecular Psychiatry , 2 , 44 – 56.
205. Concheiro M. et al. Simultaneous quantification of 28 synthetic cathinones and metabolites in urine by liquid chromatography-high resolution mass

- spectrometry //Analytical and bioanalytical chemistry. – 2013. – T. 405. – №. 29. – C. 9437-9448.
206. Contini V. et al. A haplotype analysis is consistent with the role of functional HTR1B variants in alcohol dependence //Drug and alcohol dependence. – 2012. – T. 122. – №. 1. – C. 100-104.
207. Conway K. P. et al. Association of lifetime mental disorders and subsequent alcohol and illicit drug use: results from the National Comorbidity Survey–Adolescent Supplement //Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. – 2016. – T. 55. – №. 4. – C. 280-288.
208. Coppola M., Mondola R. AH-7921: A new synthetic opioid of abuse //Drug and alcohol review. – 2015. – T. 34. – №. 1. – C. 109-110.
209. Cox G., Rampes H. Adverse effects of khat: a review //Advances in Psychiatric Treatment. – 2003. – T. 9. – №. 6. – C. 456-463.
210. Cramér H. Mathematical Methods of Statistics (PMS-9). – Princeton university press, 2016. – T. 9.
211. Crist R. C. et al. An intronic variant in OPRD1 predicts treatment outcome for opioid dependence in African-Americans //Neuropsychopharmacology. – 2013. – T. 38. – №. 10. – C. 2003-2010.
212. Crowley T.J., Dalwani M.S., Mikulich-Gilbertson S.K. et al. Risky decisions and their consequences: neural processing by boys with antisocial substance disorder // PLoS One. 2010. Vol. 22, N 5. e12835.
213. Croft RJ, Mackay AJ, Mills ATD et al. The relative contributions of ecstasy and cannabis to cognitive impairment. Psychopharmacology 2001; 153: 373-9.
214. Croft RJ, Klugman A, Baldeweg T et al. Electrophysiological evidence of serotonergic impairment in long-term MDMA users. Am J Psychiatry 2001; 158: 1687-92.
215. Cruz F. C. et al. New technologies for examining the role of neuronal ensembles in drug addiction and fear //Nature Reviews Neuroscience. – 2013. – T. 14. – №. 11. – C. 743-754.

216. Dackis C. A., Gold M. S. New concepts in cocaine addiction: the dopamine depletion hypothesis //Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 1985. – T. 9. – №. 3. – C. 469-477.
217. Dalley JW, Fryer TD, Brichard L, Robinson ES, Theobald DE. Nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement. Science 2007;315(5816):1267–70. [PubMed: 17332411]
218. Dahlstrom W. G., Welsh G. S., Dahlstrom L. E. An MMPI handbook: Clinical interpretation, Vol. I, Rev. – 1972.
219. Dargan P. I. et al. The pharmacology and toxicology of the synthetic cathinone mephedrone (4-methylmethcathinone) //Drug testing and analysis. – 2011. – T. 3. – №. 7-8. – C. 454-463.
220. Dasgupta A. Chapter Five-Challenges in Laboratory Detection of Unusual Substance Abuse: Issues with Magic Mushroom, Peyote Cactus, Khat, and Solvent Abuse //Advances in Clinical Chemistry. – 2017. – T. 78. – C. 163-186.
221. Davies S. et al. Purchasing ‘legal highs’ on the Internet—is there consistency in what you get? //Qjm. – 2010. – T. 103. – №. 7. – C. 489-493.
222. Davis C., Loxton N. J. Addictive behaviors and addiction-prone personality traits: Associations with a dopamine multilocus genetic profile //Addictive Behaviors. – 2013. – T. 38. – №. 7. – C. 2306-2312.
223. De la Torre R. et al. Biological Research on Addiction: Chapter 44. Genetics of Ecstasy (MDMA) Use. – Elsevier Inc. Chapters, 2013.
224. De la Torre R. et al. Genetics of ecstasy (MDMA) use //Biological research on addiction: comprehensive addictive behaviors and disorders. Elsevier/Academic, San Diego. – 2013. – C. 441-451.
225. De Felice L. J., Glennon R. A., Negus S. S. Synthetic cathinones: chemical phylogeny, physiology, and neuropharmacology //Life sciences. – 2014. – T. 97. – №. 1. – C. 20-26.

226. Den Hollander B. et al. Long-term cognitive and neurochemical effects of “bath salt” designer drugs methylone and mephedrone //Pharmacology Biochemistry and Behavior. – 2013. – T. 103. – №. 3. – C. 501-509.
227. Denhardt D. Effect of Stress on Human Biology: Epigenetics, Adaptation, Inheritance and Social Significance //Journal of Cellular Physiology. – 2017.
228. Deroux S. J., Dunn W. A. “Bath Salts” the New York City Medical Examiner Experience: A 3-Year Retrospective Review //Journal of forensic sciences. – 2016.
229. DiChiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. Proc Natl Acad Sci U S A 1988;85:5274–5278. [PubMed: 2899326]
230. Dinwiddie S. H. Injection Drug Dependence //Psychiatric Annals. – 2017. – T. 47. – №. 1. – C. 15-20.
231. Dobson C. et al. Targets still lead care in emergency departments //BMJ. – 2010. – T. 341. – C. 61.
232. Dom G., Hulstijn W., Sabbe B. Differences in impulsivity and sensation seeking between early-and late-onset alcoholics //Addictive behaviors. – 2006. – T. 31. – №. 2. – C. 298-308.
233. Drago A. et al. HTR1B as a risk profile maker in psychiatric disorders: a review through motivation and memory //European journal of clinical pharmacology. – 2010. – T. 66. – №. 1. – C. 5-27.
234. Dragisic T. Lucas L. R. et al. Effects of recovery from immobilization stress on striatal preprodynorphin-and kappa opioid receptor-mRNA levels of the male rat //Physiology & behavior. – 2011. – T. 104. – №. 5. – C. 972-980.
- Retrieved from: [http://www.deadiversion.usdoj.gov/drug\\_chem\\_info/pcp.pdf](http://www.deadiversion.usdoj.gov/drug_chem_info/pcp.pdf)
235. Dragisic T. et al. Drug addiction as risk for suicide attempts //Materia socio-medica. – 2015. – T. 27. – №. 3. – C. 188.

236. Drug Enforcement Agency (2013). Phencyclidine. Drug Enforcement Administration Office of Diversion Control Drug & Chemical Evaluation Section.
237. Duan J. et al. Polymorphisms in the 5'-untranslated region of the human serotonin receptor 1B (HTR1B) gene affect gene expression //Molecular psychiatry. – 2003. – T. 8. – №. 11. – C. 901-910.
238. Edenberg H. J. et al. Gene expression in the hippocampus of inbred alcohol-preferring and-nonpreferring rats //Genes, Brain and Behavior. – 2005. – T. 4. – №. 1. – C. 20-30.
239. Eisenberg DT, Campbell B, Mackillop J, et al. (2007) Season of birth and dopamine receptor gene associations with impulsivity, sensation seeking and reproductive behaviors. PLoS One 2: e1216 –e1225
240. Ellefsen K. N. et al. Validation of the only commercially available immunoassay for synthetic cathinones in urine: Randox Drugs of Abuse V Biochip Array Technology //Drug testing and analysis. – 2014. – T. 6. – №. 7-8. – C. 728-738.
241. Ellefsen K. N., Concheiro M., Huestis M. A. Synthetic cathinone pharmacokinetics, analytical methods, and toxicological findings from human performance and postmortem cases //Drug metabolism reviews. – 2016. – T. 48. – №. 2. – C. 237-265.
242. Elliott S., Evans J. A 3-year review of new psychoactive substances in casework //Forensic science international. – 2014. – T. 243. – C. 55-60.
243. Ersche K. D. et al. Meta-analysis of structural brain abnormalities associated with stimulant drug dependence and neuroimaging of addiction vulnerability and resilience //Current opinion in neurobiology. – 2013. – T. 23. – №. 4. – C. 615-624.
244. Everitt B. J., Robbins T. W. From the ventral to the dorsal striatum: devolving views of their roles in drug addiction //Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2013. – T. 37. – №. 9. – C. 1946-1954.

245. Everitt B. J., Robbins T. W. Drug addiction: updating actions to habits to compulsions ten years on //Annual review of psychology. – 2016. – T. 67. – C. 23-50.
246. Ezaki J. et al. Fatal overdose from synthetic cannabinoids and cathinones in Japan: demographics and autopsy findings //The American journal of drug and alcohol abuse. – 2016. – T. 42. – №. 5. – C. 520-529.
247. Farrell C. et al. Association of maternal emotional abuse with decreased serotonin transporter gene (SLC6A4) methylation //European Neuropsychopharmacology. – 2016. – T. 26. – C. S177.
248. Feighner J. P. et al. Diagnostic criteria for use in psychiatric research //Archives of general psychiatry. – 1972. – T. 26. – №. 1. – C. 57-63.
249. Fibiger H. C. Drugs and reinforcement mechanisms: a critical review of the catecholamine theory //Annual review of pharmacology and toxicology. – 1978. – T. 18. – №. 1. – C. 37-56.
250. Finan P. H., Smith M. T. The comorbidity of insomnia, chronic pain, and depression: dopamine as a putative mechanism //Sleep medicine reviews. – 2013. – T. 17. – №. 3. – C. 173-183.
251. Fisher R. A. Statistical methods for research workers. – Genesis Publishing Pvt Ltd, 1925.
252. Fisher R. A. et al. Statistical tables for biological, agricultural and medical research //Statistical tables for biological, agricultural and medical research. – 1938.
253. Fisher R. A. et al. The design of experiments //The design of experiments. – 1949. – №. Ed. 5.
254. Fishbain D. A., Rosomoff H. L., Rosomoff R. S. Drug abuse, dependence, and addiction in chronic pain patients //The Clinical journal of pain. – 1992. – T. 8. – №. 2. – C. 77-85.

255. Fineberg N. A. et al. New developments in human neurocognition: clinical, genetic, and brain imaging correlates of impulsivity and compulsivity //CNS spectrums. – 2014. – T. 19. – №. 01. – C. 69-89.
256. Flores G, Wood GK, Barbeau D, Queirion R, Srivastava I, Stelzel C, Basten U, Montag C, et al. (2010) Frontostriatal involvement in task switching depends on genetic differences in d2 receptor density. *J Neurosci* 30: 14205–14212
257. Frick, P. J. Research review: the importance of callous–unemotional traits for developmental models of aggressive and antisocial behavior / P. J. Frick, S. F. White // *J. Child. Psychol. Psychiatry*. – 2008. – Vol. 49(4). – P. 359–375.
258. Fritz M. L. The Association between Adolescent Marijuana Use and Early Adulthood Depression. – 2016.
259. Fukuda K. et al. Functional Coupling of the  $\delta$ -,  $\mu$ -, and  $\kappa$ -Opioid Receptors to Mitogen-Activated Protein Kinase and Arachidonate Release in Chinese Hamster Ovary Cells // *Journal of neurochemistry*. – 1996. – T. 67. – №. 3. – C. 1309-1316.
260. Gao F. et al. Polymorphism G861C of 5-HT receptor subtype 1B is associated with heroin dependence in Han Chinese // *Biochemical and biophysical research communications*. – 2011. – T. 412. – №. 3. – C. 450-453.
261. Garattini S. et al. Serotonin // *Serotonin*. – 1965.
262. Gatch M. B., Rutledge M. A., Forster M. J. Discriminative and locomotor effects of five synthetic cathinones in rats and mice // *Psychopharmacology*. – 2015. – T. 232. – №. 7. – C. 1197-1205.
263. Gatch M. B., Forster M. J. Entactogenic effects of synthetic cathinones // *Drug & Alcohol Dependence*. – 2017. – T. 171. – C. e69.
264. Gawin F. H. Cocaine addiction: psychology and neurophysiology // *Science*. – 1991. – T. 251. – №. 5001. – C. 1580.
265. Geresu B., Onaivi E., Engidawork E. Behavioral evidence for the interaction between cannabinoids and *Catha edulis* F.(Khat) in mice // *Brain Research*. – 2016. – T. 1648. – C. 333-338.

266. German C. L., Fleckenstein A. E., Hanson G. R. Bath salts and synthetic cathinones: an emerging designer drug phenomenon //Life sciences. – 2014. – T. 97. – №. 1. – C. 2-8.
267. Geschwind DH, Flint J. Genetics and genomics of psychiatric disease. Science (New York, NY). 2015;349(6255):1489-1494. doi:10.1126/science.aaa8954.
268. Gelaw Y., Haile-Amlak A. Khat chewing and its socio-demographic correlates among the staff of Jimma University //The Ethiopian Journal of Health Development (EJHD). – 2017. – T. 18. – №. 3.
269. Genuchi M. Anger and hostility as primary externalizing features of depression in college men //International Journal of Men's Health. – 2015. – T. 14. – №. 2. – C. 113.
270. Gibbons S., Zloh M. An analysis of the ‘legal high’ mephedrone //Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2010. – T. 20. – №. 14. – C. 4135-4139.
271. Gilani F. Novel psychoactive substances: the rising wave of ‘legal highs’. – 2016.
272. Gilberstadt H., Duker J. A handbook for clinical and actuarial MMPI interpretation. – 1965.
273. Giné C. V., Espinosa I. F., Vilamala M. V. New psychoactive substances as adulterants of controlled drugs. A worrying phenomenon? //Drug testing and analysis. – 2014. – T. 6. – №. 7-8. – C. 819-824.
274. Giv M. J. Exposure to Amphetamines Leads to Development of Amphetamine Type Stimulants Associated Cardiomyopathy (ATSAC) //Cardiovascular Toxicology. – 2017. – T. 17. – №. 1. – C. 13-24.
275. Glass I. B. (ed.). The international handbook of addiction behaviour. – Routledge, 2016.
276. Glennon R. A., Young R. Neurobiology of 3, 4-methylenedioxypropylamphetamine (MDPV) and  $\alpha$ -pyrrolidinovalerophenone ( $\alpha$ -PVP) //Brain research bulletin. – 2016. – T. 126. – C. 111-126.

277. Glicksberg L., Bryand K., Kerrigan S. Identification and quantification of synthetic cathinones in blood and urine using liquid chromatography-quadrupole/time of flight (LC-Q/TOF) mass spectrometry //Journal of Chromatography B. – 2016. – T. 1035. – C. 91-103.
278. Goldberg I. I., Volkman P. H., Kohli J. D. A comparison of the vascular dopamine receptors with other dopamine receptors. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 1978.- №18. C.-57–79
279. Google. Insights for search (2016) <http://www.google.com/insights/search/>. Last accessed 11/02/2017
280. Graham J. R. The MMPI: A practical guide. – Oxford University Press, 1987.
281. Graham J. R. MMPI-2: Assessing personality and psychopathology. – New York : Oxford University Press, 1990. – C. 46-48.
282. Gratten J. et al. Large-scale genomics unveils the genetic architecture of psychiatric disorders //Nature neuroscience. – 2014. – T. 17. – №. 6. – C. 782-790.
283. Gregg R. A., Rawls S. M. Behavioral pharmacology of designer cathinones: a review of the preclinical literature //Life sciences. – 2014. – T. 97. – №. 1. – C. 27-30.
284. Greene R. L. The MMPI-2: An interpretive manual. – Allyn & Bacon, 2000.
285. Groves P. M. Self-Inhibition by Dopaminergic Neurons An alternative to the “neuronal feedback loop” hypothesis for the mode of action of certain psychotropic drugs. Philip M. Groves, Charles J. Wilson, Stephen J. Young, George V. Rebec Department of Psychology, University of Colorado, Boulder, CO 80302 USA //Science. – 1975. – T. 190. – C. 522-528.
286. Gugelmann H., Gerona R., Li C. et al. 'Crazy Monkey' poisons man and dog: Human and canine seizures due to PB-22, a novel synthetic cannabinoid // Clin. Toxicol. (Phila). – 2014. – Vol. 52, № 6. – P. 635-638.

287. Cuerden G., Rogers C. Exploring Race Hate Crime Reporting in Wales Following Brexit //Review of European Studies. – 2017. – T. 9. – №. 1. – C. 158.
288. Hahn J. D., Swanson L. W. Connections of the juxtaventricular region of the lateral hypothalamic area in the male rat //Frontiers in systems neuroscience. – 2015. – T. 9. – C. 66.
289. Haile CN, Zhang XY, Carroll FI, Kosten TA. Cocaine self-administration and locomotor activity are altered in Lewis and F344 inbred rats by RTI 336, a 3-phenyltropane analog that binds to the dopamine transporter. Brain Res 2005;1055(12):186–95. [PubMed: 16095575]
290. Halberstadt A.L. Recent advances in the neuropsychopharmacology of serotonergic hallucinogens // Behav. Brain Res. – 2015. – Vol. 277. – P. 99-120.
291. Halberstadt A.L., Geyer M.A. Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens // Neuropharmacology. – 2011. – Vol. 61, № 3. – P. 364-381.
292. Hall W, Solowij N. Adverse effects of cannabis. Lancet 1998; 352: 1611-16.
293. Hall W., Carter A., Forlini C. The brain disease model of addiction: is it supported by the evidence and has it delivered on its promises? //The Lancet Psychiatry. – 2015. – T. 2. – №. 1. – C. 105-110.
294. Haile CN, Kosten TA. Differential effects of D1- and D2-like compounds on cocaine self-administration in Lewis and Fischer 344 inbred rats. J Pharmacol Exp Ther 2001;299(2):509–18. [PubMed: 11602661]
295. Hansen A. Mass communication research methods. – NYU Press, 1998.
296. Hariri A. R. et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala //Science. – 2002. – T. 297. – №. 5580. – C. 400-403.
297. Harris R. Molecular euphoria //Journal of medical genetics. – 1986. – T. 23. – №. 2. – C. 97.

298. Hayashi K. et al. High prevalence of quasi-legal psychoactive substance use among male patients in HIV care in Japan: a cross-sectional study //Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy. – 2017. – T. 12. – №. 1. – C. 11.
299. Heath A. C. et al. Genome-wide association study of lifetime cannabis use based on a large meta-analytic sample of 32,330 subjects from the International Cannabis Consortium. – 2016.
300. Healy K. Social work theories in context: Creating frameworks for practice. – Palgrave Macmillan, 2014.
301. Helander A., Bäckberg M., Beck O. MT-45, a new psychoactive substance associated with hearing loss and unconsciousness //Clinical toxicology. – 2014. – T. 52. – №. 8. – C. 901-904.
302. Hill H. E., Haertzen C. A., Glaser R. Personality characteristics of narcotic addicts as indicated by the MMPI //The Journal of general psychology. – 1960. – T. 62. – №. 1. – C. 127-139.
303. Hill S. Y. et al. Longitudinal predictors of cannabis use and dependence in offspring from families at ultra high risk for alcohol dependence and in control families //American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2016.
304. Hipes C. et al. The stigma of mental illness in the labor market //Social science research. – 2016. – T. 56. – C. 16-25.
305. Hiroi N., Agatsuma S. Genetic susceptibility to substance dependence. – 2005.
306. Holmes C. et al. 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptor polymorphisms and psychopathology in late onset Alzheimer's disease //Human Molecular Genetics. – 1998. – T. 7. – №. 9. – C. 1507-1509.
307. Homer J. B. A system dynamics model of national cocaine prevalence //System Dynamics Review. – 1993. – T. 9. – №. 1. – C. 49-78.
308. Huestis M. A., Tyndale R. F. Designer Drugs 2.0 //Clinical Pharmacology & Therapeutics. – 2017. – T. 101. – №. 2. – C. 152-157.

309. Huffman JW. Cannabimimetic indoles, pyrroles, and indenes: structure–activity relationships and receptor interactions. In: Reggio Patricia H. (ed.). The cannabinoid receptors, Humana Press, Totowa, 2009.
310. Hunter H. K. et al. Using the MMPI–2–RF to Discriminate Psychometrically Identified Schizotypic College Students From a Matched Comparison Sample //Journal of personality assessment. – 2014. – T. 96. – №. 6. – C. 596-603.
311. Huber P. J. Robust statistics. – Springer Berlin Heidelberg, 2011. – C. 1248-1251.
312. Im K. S., Pesaran M. H., Shin Y. Testing for unit roots in heterogeneous panels //Journal of econometrics. – 2003. – T. 115. – №. 1. – C. 53-74.
313. Ismanto S. H., Supriyanto I. Minnesota Multiphasic Personality Inventory 2 (MMPI 2) examination in patients with benzodiazepine addiction in Yogyakarta //Journal of the Medical Sciences (Berkala ilmu Kedokteran). – 2016. – T. 47. – №. 3.
314. Jacob C. Peter Riederer “70th birthday” Neurobiological foundations of modern addiction treatment //Journal of Neural Transmission. – 2013. – T. 120. – №. 1. – C. 55-64.
315. Jacobs B. L., Azmitia E. C. Structure and function of the brain serotonin system //Physiol Rev. – 1992. – T. 72. – №. 1. – C. 165-229.
316. James Giannini A., Castellani S. A manic-like psychosis due to Khat Catha edulis Forsk //Journal of Toxicology: Clinical Toxicology. – 1982. – T. 19. – №. 5. – C. 455-459.
317. James D. et al. Clinical characteristics of mephedrone toxicity reported to the UK National Poisons Information Service //Emergency Medicine Journal. – 2011. – T. 28. – №. 8. – C. 686-689.
318. Jankovics P. et al. Identification and characterization of the new designer drug 4'-methylethcathinone (4-MEC) and elaboration of a novel liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC–MS/MS) screening method

- for seven different methcathinone analogs //Forensic Science International. – 2011. – T. 210. – №. 1. – C. 213-220.
319. Jasiewicz A. et al. Suicidal Behavior and Haplotypes of the Dopamine Receptor Gene (DRD2) and ANKK1 Gene Polymorphisms in Patients with Alcohol Dependence—Preliminary Report //PloS one. – 2014. – T. 9. – №. 11. – C. 111-198.
320. Jenčič B. et al. Molecular imaging of alkaloids in khat (*Catha edulis*) leaves with MeV-SIMS //Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms. – 2017.
321. Jones R. Mental degradation the result of alcohol //American Journal of Psychiatry. – 1906. – T. 63. – №. 1. – C. 39-53.
322. Johnson P. M., Kenny P. J. Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats //Nature neuroscience. – 2010. – T. 13. – №. 5. – C. 635-641.
323. Jupp B., Dalley J. W. Behavioral endophenotypes of drug addiction: etiological insights from neuroimaging studies //Neuropharmacology. – 2014. – T. 76. – C. 487-497.
324. Kalivas PW. Glutamate systems in cocaine addiction. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4(1):23–9. [PubMed: 15018835]
325. Kalix P. Cathinone, an alkaloid from khat leaves with an amphetamine-like releasing effect //Psychopharmacology. – 1981. – T. 74. – №. 3. – C. 269-270.
326. Kalix P. Mechanism of action of (–) cathinone, a new alkaloid from khat leaves //Alcohol and Alcoholism. – 1983. – T. 18. – №. 4. – C. 301-303.
327. Kalix P., Braenden O. Pharmacological aspects of the chewing of khat leaves //Pharmacological reviews. – 1985. – T. 37. – №. 2. – C. 149-164.
328. Kalix P., Glennon R. A. Further evidence for an amphetamine-like mechanism of action of the alkaloid cathinone //Biochemical pharmacology. – 1986. – T. 35. – №. 18. – C. 3015-3019.

329. Kalix P. Khat: a plant with amphetamine effects //Journal of Substance Abuse Treatment. – 1988. – T. 5. – №. 3. – C. 163-169.
330. Kalix P. Catha edulis, a plant that has amphetamine effects //Pharmacy World and Science. – 1996. – T. 18. – №. 2. – C. 69-73.
331. Kang H. et al. Ephedrine: A new psychoactive agent with ketamine-like NMDA receptor antagonist properties //Neuropharmacology. – 2017. – T. 112. – C. 144-149.
332. Karila L. et al. Synthetic cathinones: a new public health problem //Current neuropharmacology. – 2015. – T. 13. – №. 1. – C. 12-20.
333. Kassebaum G., Chandler S. M. Polydrug use and self control among men and women in prisons //Journal of drug education. – 1994. – T. 24. – №. 4. – C. 333-350.
334. Kawarai T, Kawakami H, Yamamura Y, Nakamura S. Structure and organization of the gene encoding human dopamine transporter. Gene 1997;195(1):11–8. [PubMed: 9300814]
335. Keabian J. W., Calne D. B. Multiple receptors for dopamine. Nature – 1979 – №277 C.-93–96
336. Keegan J. F., Lachar D. The MMPI as a predictor of early termination from polydrug abuse treatment //Journal of Personality Assessment. – 1979. – T. 43. – №. 4. – C. 379-384.
337. Kelly MA, Rubinstein M, Phillips TJ, Lessov CN, Burkhart-Kasch S, Zhang G et al (1998). Locomotor activity in D2 dopamine receptor-deficient mice is determined by gene dosage, genetic background, and developmental adaptations. J Neurosci 18: 3470.
338. Kelly A. B. et al. The relationship between psychological distress and adolescent polydrug use //Psychology of Addictive Behaviors. – 2015. – T. 29. – №. 3. – C. 787.

339. Kelly P. J. et al. Polysubstance use in treatment seekers who inject amphetamine: Drug use profiles, injecting practices and quality of life //Addictive Behaviors. – 2017. – T. 71. – C. 25-30.
340. Keshavan M. S. et al. Changes in the adolescent brain and the pathophysiology of psychotic disorders //The lancet Psychiatry. – 2014. – T. 1. – №. 7. – C. 549-558.
341. Kessler R. C. et al. Screening for serious mental illness in the general population //Archives of general psychiatry. – 2003. – T. 60. – №. 2. – C. 184-189.
342. Khullar V., Jain A., Sattari M. Emergence of new classes of recreational drugs—Synthetic cannabinoids and cathinones //Journal of general internal medicine. – 2014. – T. 29. – №. 8. – C. 1200-1204.
343. Khreit, O.I., C. Irving, E. Schmidt, J.A. Parkinson, N. Nic Daeid, and O.B. Sutcliffe, Synthesis, full chemical characterisation and development of validated methods for the quantification of the components found in the evolved “legal high” NRG-2. J Pharm Biomed Anal, 2012. 61: p. 122-35.
344. Kim DJ, Roh S, Kim YJ, Yoon SJ, Lee HK, Han CS, Kim YK. High concentrations of plasma brain-derived neurotrophic factor in methamphetamine users. Neurosci Lett 2005;388(2):112–5. [PubMed: 16039058]
345. Kim B. R. et al. Association between genetic variation in the dopamine system and motor recovery after stroke //Restorative Neurology and Neuroscience. – 2016. – №. Preprint. – C. 1-10.
346. King L. A., Kicman A. T. A brief history of ‘new psychoactive substances’ //Drug testing and analysis. – 2011. – T. 3. – №. 7-8. – C. 401-403.
347. Klavž J., Gorenjak M., Marinšek M. Suicide attempt with a mix of synthetic cannabinoids and synthetic cathinones: Case report of non-fatal intoxication with AB-CHMINACA, AB-FUBINACA, alpha-PHP, alpha-PVP and 4-CMC //Forensic science international. – 2016. – T. 265. – C. 121-124.

348. Kochanowska-Karamyan A. J., Hamann M. T. Marine indole alkaloids: potential new drug leads for the control of depression and anxiety //Chemical reviews. – 2010. – T. 110. – №. 8. – C. 4489.
349. Koepsell T. D., Weiss N. S. Epidemiologic methods: studying the occurrence of illness. – Oxford University Press (UK), 2014.
350. Koob G. F., Bloom F. E. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence //Science. – 1988. – T. 242. – №. 4879. – C. 715-724.
351. Koob G. F., Volkow N. D. Neurocircuitry of addiction //Neuropsychopharmacology. – 2010. – T. 35. – №. 1. – C. 217-238.
352. Kothari C. R. Research methodology: Methods and techniques. – New Age International, 2004.
353. Kovatsi L., Tsoukali H., Psaroulis D. New trends in drug abuse coming from USA //Aristotle University Medical Journal. – 2017. – T. 38. – №. 2. – C. 33-36.
354. Krasnegor N. A. Behavioral tolerance: Research and treatment implications. – Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute on Drug Abuse, Division of Research, 1978. – T. 18.
355. Kraus S. et al. Standardisation vs. adaption: a conjoint experiment on the influence of psychic, cultural and geographical distance on international marketing mix decisions //European Journal of International Management. – 2016. – T. 10. – №. 2. – C. 127-156.
356. Kriikku P. et al. The effect of banning MDPV on the incidence of MDPV-positive findings among users of illegal drugs and on court decisions in traffic cases in Finland //International journal of legal medicine. – 2015. – T. 129. – №. 4. – C. 741-749.
357. Lammel S., Lim B. K., Malenka R. C. Reward and aversion in a heterogeneous midbrain dopamine system //Neuropharmacology. – 2014. – T. 76. – C. 351-359.

358. Large M. et al. Systematic meta-analysis of outcomes associated with psychosis and co-morbid substance use //Australian & New Zealand Journal of Psychiatry. – 2014. – T. 48. – №. 5. – C. 418-432.
359. Lauritsen K. J., Rosenberg H., Sprague J. E. University students' attributions for abstinence from synthetic cannabinoids and synthetic cathinones //The American Journal of Drug and Alcohol Abuse. – 2017. – C. 1-9.
360. Le Berre A. P. et al. Impaired decision-making and brain shrinkage in alcoholism //European Psychiatry. – 2014. – T. 29. – №. 3. – C. 125-133.
361. Leathwood P. D. Tryptophan availability and serotonin synthesis //Proceedings of the Nutrition Society. – 1987. – T. 46. – №. 1. – C. 143-156.
362. Lehmann E. L., Romano J. P. Testing statistical hypotheses. – Springer Science & Business Media, 2006.
363. Leri F., Bruneau J., Stewart J. Understanding polydrug use: Review of heroin and cocaine co-use //Addiction. – 2003. – T. 98. – №. 1. – C. 7-22.
364. Lerman , C. , Jepson , C. , Wileyto , E. P. , Epstein , L. H. , Rukstalis , M. , Patterson , F. , et al. ( 2006 ). Role of functional genetic variation in the dopamine D2 receptor (DRD2) in response to bupropion and nicotine replacement therapy for tobacco dependence: Results of two randomized clinical trials . Neuropsychopharmacology, 31 , 231 – 242.
365. Lesch K. P. et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region //Science. – 1996. – T. 274. – №. 5292. – C. 1527.
366. Lev-Ran S. et al. The association between cannabis use and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies //Psychological medicine. – 2014. – T. 44. – №. 04. – C. 797-810.
367. Lifschytz T. et al. Basic mechanisms of augmentation of antidepressant effects with thyroid hormone //Current drug targets. – 2006. – T. 7. – №. 2. – C. 203-210.

368. Lifschytz T. et al. Effect of triiodothyronine on 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>1B</sub> receptor expression in rat forebrain and on latency to feed in the novelty suppressed feeding test //Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. – 2010. – T. 34. – №. 4. – C. 632-638.
369. Link B. G. et al. Public conceptions of mental illness: labels, causes, dangerousness, and social distance //American journal of public health. – 1999. – T. 89. – №. 9. – C. 1328-1333.
370. Luqman W., Danowski T. S. The Use of Khat (*Catha edulis*) in Yemen Social and Medical Observations //Annals of internal medicine. – 1976. – T. 85. – №. 2. – C. 246-249.
371. Lochner C. et al. Symmetry symptoms in obsessive-compulsive disorder: clinical and genetic correlates //Revista Brasileira de Psiquiatria. – 2016. – T. 38. – №. 1. – C. 17-23.
372. López-Arnau R. et al. The combination of MDPV and ethanol results in decreased cathinone and increased alcohol levels. Study of such pharmacological interaction //Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. – 2017. – T. 76. – C. 19-28.
373. Lorenz K. On aggression. – Psychology Press, 2002.
374. Losoya Z. Synthetic drugs-emergence, legislation, and the criminal and legal aftermath of broad regulation //SMUL Rev. – 2013. – T. 66. – C. 401.
375. Iudici A., Castelnuovo G., Faccio E. New drugs and polydrug use: implications for clinical psychology //Frontiers in psychology. – 2015. – T. 6. – C. 267.
376. Liu Z. et al. Dorsal raphe neurons signal reward through 5-HT and glutamate //Neuron. – 2014. – T. 81. – №. 6. – C. 1360-1374.
377. Luo M., Li Y., Zhong W. Do dorsal raphe 5-HT neurons encode “beneficialness”? //Neurobiology of Learning and Memory. – 2016. – T. 135. – C. 40-49.
378. Mann J. J. et al. Candidate endophenotypes for genetic studies of suicidal behavior //Biological psychiatry. – 2009. – T. 65. – №. 7. – C. 556-563.

379. Maremmani A. G. I. et al. Substance abuse and psychosis. The strange case of opioids //European review for medical and pharmacological sciences. – 2014. – T. 18. – №. 3. – C. 287-302.
380. Margetts E. L. Miraa and myrrh in East Africa—clinical notes about *Catha edulis* //Economic Botany. – 1967. – T. 21. – №. 4. – C. 358-362.
381. Marinetti L. J., Antonides H. M. Analysis of synthetic cathinones commonly found in bath salts in human performance and postmortem toxicology: method development, drug distribution and interpretation of results //Journal of analytical toxicology. – 2013. – C. 130-136.
382. Martin C. B. P. et al. Controversies on the role of 5-HT 2C receptors in the mechanisms of action of antidepressant drugs //Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2014. – T. 42. – C. 208-223.
383. Marusich J. A. et al. Effects of synthetic cathinones contained in “bath salts” on motor behavior and a functional observational battery in mice //Neurotoxicology. – 2012. – T. 33. – №. 5. – C. 1305-1313.
384. Martínez-Clemente J. et al. Interaction of mephedrone with dopamine and serotonin targets in rats //European Neuropsychopharmacology. – 2012. – T. 22. – №. 3. – C. 231-236.
385. Marinetti L. J., Antonides H. M. Analysis of synthetic cathinones commonly found in bath salts in human performance and postmortem toxicology: method development, drug distribution and interpretation of results //Journal of analytical toxicology. – 2013. – C. bks136.
386. Matsunaga T. et al. Structure-activity relationship for toxicity of  $\alpha$ -pyrrolidinophenones in human aortic endothelial cells //Forensic Toxicology. – C. 1-8.
387. MacAndrew C. The differentiation of male alcoholic outpatients from nonalcoholic psychiatric outpatients by means of the MMPI //Quarterly Journal of Studies on Alcohol. – 1965.

388. Mauri M. C. Drug Induced Psychosis or Schizophrenia? //Dual Diagnosis: Open Access. – 2016.
389. McCabe S. E. et al. Medical and nonmedical use of prescription sedatives and anxiolytics: Adolescents' use and substance use disorder symptoms in adulthood //Addictive Behaviors. – 2017. – T. 65. – C. 296-301.
390. Mekonnen N., Makonnen E., Gebre-Tsadik K. Behavioural changes and development of tolerance to repeated administration of khat (*Catha edulis* Forsk) in mice //The Ethiopian Journal of Health Development (EJHD). – 2017. – T. 12. – №. 3.
391. Melaku L., Mossie A., Negash A. Stress among medical students and its association with substance use and academic performance //Journal of Biomedical Education. – 2015. – T. 2015.
392. Mestre T. A., Zurowski M., Fox S. H. 5-Hydroxytryptamine 2A receptor antagonists as potential treatment for psychiatric disorders //Expert opinion on investigational drugs. – 2013. – T. 22. – №. 4. – C. 411-421.
393. Millan M. J.  $\kappa$ -Opioid receptors and analgesia //Trends in pharmacological sciences. – 1990. – T. 11. – №. 2. – C. 70-76.
394. Miotto K. et al. Clinical and pharmacological aspects of bath salt use: a review of the literature and case reports //Drug and alcohol dependence. – 2013. – T. 132. – №. 1. – C. 1-12.
395. Molina-Guzman G. et al. gender differences in the association between HTR2C gene variants and suicidal behavior in a Mexican population: a case–control study //Neuropsychiatric Disease and Treatment. – 2017. – T. 13. – C. 559.
396. Morris B. Understanding the prevalence of 'legal high' misuse in early adulthood //Psychiatria Danubina. – 2016. – T. 28. – №. Suppl 1. – C. 49-58.
397. Moukaddam N., Ruiz P. Substance Use Disorders //International Handbook of Psychiatry: A Concise Guide for Medical Students, Residents, and Medical Practitioners. – 2013. – C. 260-290.

398. Mounteney J. et al. The drug situation in Europe: an overview of data available on illicit drugs and new psychoactive substances from European monitoring in 2015 //Addiction. – 2016. – T. 111. – №. 1. – C. 34-48.
399. Müller C. P., Homberg J. R. The role of serotonin in drug use and addiction //Behavioural brain research. – 2015. – T. 277. – C. 146-192.
400. Munafo M. R. et al. Genetic polymorphisms and personality in healthy adults: a systematic review and meta-analysis //Molecular psychiatry. – 2003. – T. 8. – №. 5. – C. 471-484.
401. Munno D. et al. Internet Addiction Disorder: Personality characteristics and risk of pathological overuse in adolescents //Psychiatry Research. – 2017. – T. 248. – C. 1-5.
402. Murray R. M. et al. Traditional marijuana, high-potency cannabis and synthetic cannabinoids: increasing risk for psychosis //World Psychiatry. – 2016. – T. 15. – №. 3. – C. 195-204.
403. Myers R. L. et al. Polymorphisms in the regulatory region of the human serotonin 5-HT 2A receptor gene (HTR2A) influence gene expression //Biological Psychiatry. – 2007. – T. 61. – №. 2. – C. 167-173.
404. Namera A. et al. Comprehensive review of the detection methods for synthetic cannabinoids and cathinones //Forensic toxicology. – 2015. – T. 33. – №. 2. – C. 175-194.
405. Nazari T., Ghasemi N., Mansourabadi A. Frequency of Serotonin Transporter Promote Gene Polymorphism in Opioid Addicts //J Addict Res Ther. – 2016. – T. 7. – №. 278. – C. 2.
406. Nesil T. et al. Nine generations of selection for high and low nicotine intake in outbred Sprague–Dawley rats //Behavior genetics. – 2013. – T. 43. – №. 5. – C. 436-444.
407. Nestler E. J. Epigenetic mechanisms of drug addiction //Neuropharmacology. – 2014. – T. 76. – C. 259-268.

408. Neville MJ, Johnstone EC and Walton RT (2004) Identification and characterization of ANKK1: A novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. *Hum Mutat* 23: 540–545.
409. Newton E. *Captivity and conversion: An in-depth study of Soviet POWs in Afghanistan* : дис. – [Bloomington, Ind.]: Indiana University, 2015.
410. Neyman J., Pearson E. S. On the problem of the most efficient tests of statistical hypotheses // *Breakthroughs in statistics*. – Springer New York, 1992. – С. 73-108.
411. Noble EP (2000) Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene: A review. *Eur Psychiatry* 15: 79–89.
412. Noble EP (2003) D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 116B: 103–125.
413. Nohesara S. et al. Methamphetamine-induced psychosis is associated with DNA hypomethylation and increased expression of AKT1 and key dopaminergic genes // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. – 2016. – Т. 171. – №. 8. – С. 1180-1189.
414. Nutt D. J. et al. The dopamine theory of addiction: 40 years of highs and lows // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2015. – Т. 16. – №. 5. – С. 305-312.
415. Okita K. et al. Emotion dysregulation and amygdala dopamine D2-type receptor availability in methamphetamine users // *Drug and alcohol dependence*. – 2016. – Т. 161. – С. 163-170.
416. Olds J. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain / J. Olds J., P. Milner // *Journal of Comparative and Physiological Psychology*. — 1954. — Vol.47. — P. 419—427.
417. Olds J., Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain // *Journal of comparative and physiological psychology*. – 1954. – Т. 47. – №. 6. – С. 419.
418. Olds J. *Physiological mechanisms of reward*. – 1955.

419. Olds J. Hypothalamic substrates of reward //Physiological reviews. – 1962. – T. 42. – №. 4. – C. 554-604.
420. Orcher L. T. Conducting research: Social and behavioral science methods. – Routledge, 2016.
421. Paillet-Loilier M. et al. Emerging drugs of abuse: current perspectives on substituted cathinones //Substance abuse and rehabilitation. – 2014. – T. 5. – C. 37.
422. Palamar J. J. et al. Self-reported ecstasy/MDMA/“Molly” use in a sample of nightclub and dance festival attendees in New York City //Substance Use & Misuse. – 2017. – T. 52. – №. 1. – C. 82-91.
423. Parrott AC, Lees A, Gamham NJ et al. Cognitive performance in recreational users of MDMA or «ecstasy»: evidence for memory deficits. J Psychopharmacol 1998; 12: 79-83.
424. Parton N., O'byrne P., O'Byrne P. Constructive social work: Towards a new practice. – New York, NY : St. Martin's Press, 2000.
425. Patel N. B. Mechanism of action of cathinone: the active ingredient of Khat (Catha Edulis //East African Medical Journal. – 2000. – T. 77. – №. 6.
426. Payne M. Modern social work theory. – Oxford University Press, 2015.
427. Pazos A., Palacios J. M. Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. I. Serotonin-1 receptors //Brain research. – 1985. – T. 346. – №. 2. – C. 205-230.
428. Peciña M. et al. DRD2 polymorphisms modulate reward and emotion processing, dopamine neurotransmission and openness to experience //Cortex. – 2013. – T. 49. – №. 3. – C. 877-890.
429. Penders T. M., Gestring R. E., Vilensky D. A. Excited delirium following use of synthetic cathinones (bath salts) //General hospital psychiatry. – 2012. – T. 34. – №. 6. – C. 647-650.

430. Peciña M. et al. DRD2 polymorphisms modulate reward and emotion processing, dopamine neurotransmission and openness to experience //Cortex. – 2013. – T. 49. – №. 3. – C. 877-890.
431. Péterfi A. et al. Changes in patterns of injecting drug use in Hungary: a shift to synthetic cathinones //Drug testing and analysis. – 2014. – T. 6. – №. 7-8. – C. 825-831.
432. Pettit HO, Ettenberg A, Bloom FE, Koob GF. Destruction of dopamine in the nucleus accumbens selectively attenuates cocaine but not heroin self-administration in rats. *Psychopharmacology*1984;84:167–173. [PubMed: 6438676]
433. Philogene H., Rawls S., Reitz A. S-mephedrone: Preclinical investigation against behavioral effects of the synthetic cathinone MDPV //Drug & Alcohol Dependence. – 2017. – T. 171. – C. e166.
434. Phillips M. L., Sierra M. Depersonalization disorder: a functional neuroanatomical perspective //Stress. – 2003. – T. 6. – №. 3. – C. 157-165.
435. Poklis J. L. et al. Analysis of 25I-NBOMe, 25B-NBOMe, 25C-NBOMe and other dimethoxyphenyl-N-[(2-methoxyphenyl) methyl] ethanamine derivatives on blotter paper //Journal of analytical toxicology. – 2015. – T. 39. – №. 8. – C. 617-623.
436. Pope K. S., Butcher J. N., Seelen J. The MMPI, MMPI-2 & MMPI-A in court: A practical guide for expert witnesses and attorneys. – American Psychological Association, 1993.
437. Powell SB, Lehmann-Masten VD, Paulus MP, Gainetdinov RR, Caron MG, Geyer MA (2004). MDMA ‘ecstasy’ alters hyperactive and perseverative behaviors in dopamine transporter knockout mice. *Psychopharmacology (Berlin)* 173: 310–317.
438. Prosser J. M., Nelson L. S. The toxicology of bath salts: a review of synthetic cathinones //Journal of Medical Toxicology. – 2012. – T. 8. – №. 1. – C. 33-42.

439. Priddy B. M. et al. Sex, strain, and estrous cycle influences on alcohol drinking in rats // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. – 2017. – T. 152. – C. 61-67.
440. Puthoff H. *Psychic research and modern physics*. – Cosimo, Inc., 2016. – T. 22.
441. Qiu B. et al. Npy deletion in an alcohol non-preferring rat model elicits differential effects on alcohol consumption and body weight // *Journal of genetics and genomics*. – 2016. – T. 43. – №. 7. – C. 421-430.
442. Rabin R. A., George T. P. Understanding the link between cannabinoids and psychosis // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2017. – T. 101. – №. 2. – C. 197-199.
443. Ramsey J, Dargan PI, Smyllie M et al (2010) Buying 'legal' recreational drugs does not mean that you are not breaking the law. *QJM* 103(10):777–783
444. Rasmussen N. Medical science and the military: the Allies' use of amphetamine during World War II // *J. Interdiscip. Hist.* – 2011. – Vol. 42, № 2. – P. 205-233.
445. Reneman L, Lavalaye J, Schmand B et al. Cortical serotonin transporter density and verbal memory in individuals who stopped using MDMA. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 58: 901-6.
446. Reneman L, Booij J, Schmand B et al. Memory disturbances in «Ecstasy» users are correlated with an altered brain serotonin neurotransmission. *Psychopharmacology* 2010; 148: 322-4.
447. Reneman L, Majoie CBLM, Schmand B et al. Prefrontal N-acetyl-aspartate is strongly associated with memory performance in (abstinent) Ecstasy users: preliminary report. *Biol Psychiatry* 2011; 50: 550-4.
448. Robbins T. W. Animal Models of Hallucinations Observed Through the Modern Lens // *Schizophrenia Bulletin*. – 2017. – T. 43. – №. 1. – C. 24-26.
449. Roberts DC, Koob GF. Disruption of cocaine self-administration following 6-hydroxydopamine lesions of the ventral tegmental. *Pharmacol Biochem Behav* 1982;17:901–904. [PubMed: 6817350]

450. Robinson J. A. Novels and Vietnam //Peace & Change. – 1976. – T. 4. – №. 1. – C. 12-18.
451. Robinson T. E., Berridge K. C. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction //Brain research reviews. – 1993. – T. 18. – №. 3. – C. 247-291.
452. Rojas-Fernandez C. H. Pharmacodynamics //Applied Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Psychopharmacological Agents. – Springer International Publishing, 2016. – C. 29-48.
453. Rojek S. et al. “Legal highs”—Toxicity in the clinical and medico-legal aspect as exemplified by suicide with bk-MBDB administration //Forensic science international. – 2012. – T. 222. – №. 1. – C. e1-e6.
454. Rojek S. et al. Cathinones derivatives-related deaths as exemplified by two fatal cases involving methcathinone with 4-methylmethcathinone and 4-methylethcathinone //Drug testing and analysis. – 2014. – T. 6. – №. 7-8. – C. 770-777.
455. Roth B. L. Irving Page Lecture: 5-HT 2A serotonin receptor biology: Interacting proteins, kinases and paradoxical regulation //Neuropharmacology. – 2011. – T. 61. – №. 3. – C. 348-354.
456. Ricaurte GA, Forno LS, Wilson MA et al. 3,4-methylenedioxymethamphetamine selectively damages central serotonergic neurons in nonhuman primates. JAMA 1988; 260: 51-5.
457. Ritchie T and Noble EP (2003) Association of seven polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene with brain receptor-binding characteristics. Neurochem Res 28: 73–82.
458. Rosenbaum C. D., Carreiro S. P., Babu K. M. Here today, gone tomorrow... and back again? A review of herbal marijuana alternatives (K2, Spice), synthetic cathinones (bath salts), kratom, Salvia divinorum, methoxetamine, and piperazines //Journal of Medical Toxicology. – 2012. – T. 8. – №. 1. – C. 15-32.

459. Rubin A., Babbie E. R. Empowerment Series: Research Methods for Social Work. – Cengage Learning, 2016.
460. Ruiz Contreras A. E. et al. Brain, drugs and genes //Salud Mental. – 2010. – T. 33. – №. 6. – C. 535-542.
461. Saem de Burnaga Sanchez, J. (1929). Sur un homologue de l'ephedrine, Bulletin de la Société Chimique de France, Vol.45:284–286.
462. Salomone A. et al. Determination of cathinones and other stimulant, psychedelic, and dissociative designer drugs in real hair samples //Analytical and bioanalytical chemistry. – 2016. – T. 408. – №. 8. – C. 2035-2042.
463. Samuels B. A. et al. Serotonin 1A and serotonin 4 receptors: essential mediators of the neurogenic and behavioral actions of antidepressants //The Neuroscientist. – 2016. – T. 22. – №. 1. – C. 26-45.
464. Sanchez SdB. Sur un homologue de l'ephedrine. Bulletin de la Société Chimique de France. 1929
465. Sanders A. R. et al. Genetic diversity of the human serotonin receptor 1B (HTR1B) gene //Genomics. – 2001. – T. 72. – №. 1. – C. 1-14.
466. Sanders-Bush E. The serotonin receptors. – Springer Science & Business Media, 2012.
467. Santali E. Y. et al. Synthesis, full chemical characterisation and development of validated methods for the quantification of ( $\pm$ )-4'-methylmethcathinone (mephedrone): a new “legal high” //Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. – 2011. – T. 56. – №. 2. – C. 246-255.
468. Schepis T. S., McCabe S. E. Trends in older adult nonmedical prescription drug use prevalence: Results from the 2002–2003 and 2012–2013 National Survey on Drug Use and Health //Addictive behaviors. – 2016. – T. 60. – C. 219-222.
469. Schmidt MM, Sharma A, Schifano F, Feinmann C (2010) Legal highs on the net: evaluation of UK based websites, products and product information. Forensic Sci Int (Jul 20, in press)

470. Schifano F., Albanese A., Fergus S. et. al. Mephedrone (4-methylmethcathinone; ‘meow meow’): chemical, pharmacological and clinical issues // *Psychopharmacology* 2010; 12: 411-417.
471. Schneir A. B., Cullen J., Ly B. T. “Spice” girls: synthetic cannabinoid intoxication // *The Journal of emergency medicine*. – 2011. – T. 40. – №. 3. – C. 296-299.
472. Schifano F, Corkery J, Naidoo V, Oyefeso A, Ghodse AH Comparison between amphetamine/methylamphetamine and ecstasy (MDMA, MDEA, MDA, 4-MTA) mortality data in the UK (1997–2007). *Neuropsychobiology* 61:122–130
473. Shadan P., Shellard E. J. An anatomical study of Ethiopian khat (leaf of *Catha edulis* Forsk) // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 1962. – T. 14. – №. 1. – C. 110-118.
474. Sharma M. G., Sharma V. Treatment of Drug Addicts by Psychoastrotherapy // *The International Journal of Indian Psychology*, Volume 3, Issue 3, No. 5. – 2016. – C. 45.
475. Schindler C. W. et al. Reinforcing and neurochemical effects of the “bath salts” constituents 3, 4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV) and 3, 4-methylenedioxy-N-methylcathinone (methylone) in male rats // *Psychopharmacology*. – 2016. – T. 233. – №. 10. – C. 1981-1990.
476. Shostak L., Harper B. Substance Misuse // *Young People in Forensic Mental Health Settings*. – Palgrave Macmillan UK, 2015. – C. 253-285.
477. Shoeb E., Waqar M. Allelic variation in the genes for drug abuse and addiction: an overview // *Int. J. Biol. Res.* – 2013. – T. 1. – №. 2. – C. 137-142.
478. Schore A. N. Affect regulation and the origin of the self: The neurobiology of emotional development. – Routledge, 2015.
479. Schor, E. L. Adolescent alcohol use: social determinants and the case for early family-centered prevention. Family-focused prevention of adolescent drinking / E. L. Schor // *Bull. N.Y. Acad. Med.* – 1996. – Vol. 73(2). – P. 335–356.

480. Schoots O, Van Tol HH (2003) The human dopamine D4 receptor repeat sequences modulate expression. *Pharmacogenomics J* 3:343–348.2003
481. Schuster C. R. Theoretical basis of behavioral tolerance: Implications of the phenomenon for problems of drug abuse //Behavioral tolerance: Research and treatment implications. – 1978. – T. 18. – C.17-21.
482. Scott C. W., Peters M. F., Dragan Y. P. Human induced pluripotent stem cells and their use in drug discovery for toxicity testing //Toxicology letters. – 2013. – T. 219. – №. 1. – C. 49-58.
483. Scoriels L., Jones P. B., Sahakian B. J. Modafinil effects on cognition and emotion in schizophrenia and its neurochemical modulation in the brain //Neuropharmacology. – 2013. – T. 64. – C. 168-184.
484. Shelly J. et al. First-Rank Symptoms in Methamphetamine Psychosis and Schizophrenia //Psychopathology. – 2016. – T. 49. – №. 6. – C. 429-435.
485. Shortall S. E. et al. Behavioural and neurochemical comparison of chronic intermittent cathinone, mephedrone and MDMA administration to the rat //European Neuropsychopharmacology. – 2013. – T. 23. – №. 9. – C. 1085-1095.
486. Shulgin A., Shulgin A. PIHKAL: a chemical love story. – Transform Press, 1995. – C. 528.
487. Shulgin A., Shulgin A. TIHKAL: the continuation. – Berkeley : Transform Press, 1997. – C. 531.
488. Siegel S. Classical conditioning, drug tolerance, and drug dependence //Research advances in alcohol and drug problems. – Springer US, 1983. – C. 207-246.
489. Simmler L. D. et al. Monoamine transporter and receptor interaction profiles of a new series of designer cathinones //Neuropharmacology. – 2014. – T. 79. – C. 152-160.

490. Smith J. L. et al. Deficits in behavioural inhibition in substance abuse and addiction: a meta-analysis //Drug and alcohol dependence. – 2014. – T. 145. – C. 1-33.
491. Smith C. T. et al. Variability in paralimbic dopamine signaling correlates with subjective responses to d-amphetamine //Neuropharmacology. – 2016. – T. 108. – C. 394-402.
492. Smith D. A., Blough B. E., Banks M. L. Cocaine-like discriminative stimulus effects of amphetamine, cathinone, methamphetamine, and their 3, 4-methylenedioxy analogs in male rhesus monkeys //Psychopharmacology. – 2017. – T. 234. – №. 1. – C. 117-127.
493. Stanton M. D. Drugs, Vietnam, and the Vietnam veteran: an overview //The American journal of drug and alcohol abuse. – 1976. – T. 3. – №. 4. – C. 557-570.
494. Strack R. Mass spectrometry: Designer proteases for post-translational modifications //Nature Methods. – 2017. – T. 14. – №. 2. – C. 106-107.
495. Spiller H. A. et al. Clinical experience with and analytical confirmation of “bath salts” and “legal highs”(synthetic cathinones) in the United States //Clinical toxicology. – 2011. – T. 49. – №. 6. – C. 499-505.
496. Steeds H., Carhart-Harris R. L., Stone J. M. Drug models of schizophrenia //Therapeutic advances in psychopharmacology. – 2015. – T. 5. – №. 1. – C. 43-58.
497. Strano-rossi, S., Cadwallader, A.B., de la Torre, X., Botrè, F., 2011. Toxicological determination and in vitro metabolism of the designer drug methylenedioxypropylone (MDPV) by gas chromatography/mass spectrometry and liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry. Rapid. Commun. Mass. Spectrom. 24, 2706-2714.
498. Strano-Rossi S. et al. Ultra high performance liquid chromatography–electrospray ionization–tandem mass spectrometry screening method for direct

- analysis of designer drugs, “spice” and stimulants in oral fluid //Journal of Chromatography A. – 2012. – T. 1258. – C. 37-42.
499. Spiller, H.A., Ryan, M.L., Weston, R.G., Jansen J., 2011. Clinical experience with analytical confirmation “ bath salts” and “legal highs” (synthetic cathinones) in the United States. Clin. Toxicol. 49, 499-505.
500. Sumnall H, Wooding O. Mephedrone: an update on current knowledge. Centre for Public Health, Liverpool John Moores University. <http://www.drugsandalcohol.ie/12762/>, accessed 19 August 2010
501. Surgeon General's Report on alcohol, drug abuse and health. November 17, 2016 <https://addiction.surgeongeneral.gov/>
502. Sutker P. B. Personality differences and sociopathy in heroin addicts and nonaddict prisoners //Journal of Abnormal Psychology. – 1971. – T. 78. – №. 3. – C. 247.
503. Stellpflug S.J., Kealey S.E., Hegarty C.B., Janis G.C. 2-(4-Iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]ethanamine (25I-NBOMe): Clinical case with unique confirmatory testing // J. Med. Toxicol. – 2014. – Vol. 10, № 1. – P. 45-50.
504. Takahashi, A., Lee, R., Iwasato, T., Itohara, S., Arima, H., Bettler, B., Miczek, K., & Koide, T. (2015). Glutamate Input in the Dorsal Raphe Nucleus As a Determinant of Escalated Aggression in Male Mice Journal of Neuroscience, 35 (16), 6452-6463 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2450-14.2015
505. Taylor M. K. et al. A genetic risk factor for major depression and suicidal ideation is mitigated by physical activity //Psychiatry Research. – 2017. – T. 249. – C. 304-306.
506. Tai S., Morrison C. Chiral and stable isotope analysis of synthetic cathinones //TrAC Trends in Analytical Chemistry. – 2017. – T. 86. – C. 251-262.
507. Tecott L. H. et al. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT<sub>2c</sub> serotonin receptors //Nature. – 1995. – T. 374. – №. 6522. – C. 542.

508. Telzer E. H. Dopaminergic reward sensitivity can promote adolescent health: A new perspective on the mechanism of ventral striatum activation //Developmental cognitive neuroscience. – 2016. – T. 17. – C. 57-67.
509. Tomiyama K., Funada M. Cytotoxicity of synthetic cannabinoids on primary neuronal cells of the forebrain: the involvement of cannabinoid CB1 receptors and apoptotic cell death // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2014. – Vol. 274, № 1. – P. 17-23.
510. Tsuchimine S. et al. Association between the dopamine D2 receptor (DRD2) polymorphism and the personality traits of healthy Japanese participants //Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. – 2012. – T. 38. – №. 2. – C. 190-193.
511. Trifilieff P. et al. Blunted Dopamine Transmission in Addiction: Potential Mechanisms and Implications for Behavior //Seminars in Nuclear Medicine. – WB Saunders, 2017. – T. 47. – №. 1. – C. 64-74.
512. Turecki G., Brent D. A. Suicide and suicidal behaviour //The Lancet. – 2016. – T. 387. – №. 10024. – C. 1227-1239.
513. Turecki G. et al. Suicide and serotonin: study of variation at seven serotonin receptor genes in suicide completers //American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2003. – T. 118. – №. 1. – C. 36-40.
514. Tyrkkö E., Andersson M., Kronstrand R. The toxicology of new psychoactive substances: synthetic cathinones and phenylethylamines //Therapeutic drug monitoring. – 2016. – T. 38. – №. 2. – C. 190-216.
515. United Nations Office on Drugs Crime (UNODC), The challenge of new psychoactive substances. 2013, Global Synthetics Monitoring: Analyses, Reporting and Trends (SMART) Programme.
516. United Nations Office on Drugs Crime (UNODC), Data from the UNODC Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances. 2015.
517. Valente M. J. et al. Khat and synthetic cathinones: a review //Archives of toxicology. – 2014. – T. 88. – №. 1. – C. 15-45.

518. Vandrey R., Dunn K.E., Fry J.A., Girling E.R. A survey study to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids) // *Drug Alcohol Depend.* – 2012. – Vol. 120, № 1-3. –P. 238-241.
519. Van de Castle R. L. *Anthropology and psychic research.* – Cosimo, Inc., 2016. – T. 11.
520. Van Tol HH, Wu CM, Guan HC, Ohara K, Bunzow JR, Civelli O, Kennedy J, Seeman P, Niznik HB, Jovanovic V (1992) Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature* 358:149–152.
521. Vardakou, I., C. Pistos, and C. Spiliopoulou, Drugs for youth via Internet and the example of mephedrone. *Toxicol Lett*, 2011. 201(3): p. 191-5.
522. Valomon A. et al. Genetic polymorphisms of DAT1 and COMT differentially associate with actigraphy-derived sleep–wake cycles in young adults // *Chronobiology international.* – 2014. – T. 31. – №. 5. – C. 705-714.
523. Vazirian M. et al. Bath salts in the emergency department: a survey of emergency clinicians' experience with bath salts-intoxicated patients // *Journal of addiction medicine.* – 2015. – T. 9. – №. 2. – C. 94-98.
524. Venter J. C. et al. The sequence of the human genome // *science.* – 2001. – T. 291. – №. 5507. – C. 1304-1351.
525. Verweij K. J. H. et al. Genetic and environmental influences on cannabis use initiation and problematic use: a meta-analysis of twin studies // *Addiction.* – 2010. – T. 105. – №. 3. – C. 417-430.
526. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Hitzemann R, Ding YS, Pappas N, Shea C, Piscani K. Decreases in dopamine receptors but not in dopamine transporters in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:1594–1598. [PubMed: 8986209]
527. Volkow ND, Chang L, Wang GJ, Fowler JS, Franceschi D, Sedler MJ, Gately SJ, Hitzemann R, Ding YS, Wong C, Logan J. Higher cortical and lower subcortical metabolism in detoxified methamphetamine abusers. *Am J Psychiatry* 2001;158:383–389. [PubMed: 11229978].

528. Volkow N. D., Koob G. F., McLellan A. T. Neurobiologic advances from the brain disease model of addiction //New England Journal of Medicine. – 2016. – T. 374. – №. 4. – C. 363-371.
529. Vreeker A. et al. Characterizing users of new psychoactive substances using psychometric scales for risk-related behavior //Addictive behaviors. – 2017.
530. Wacker D. et al. Structural features for functional selectivity at serotonin receptors //Science. – 2013. – T. 340. – №. 6132. – C. 615-619.
531. Walker E. R. et al. Excess mortality among people who report lifetime use of illegal drugs in the United States: a 20-year follow-up of a nationally representative survey //Drug and alcohol dependence. – 2017. – T. 171. – C. 31-38.
532. Walther D. J. et al. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform //Science. – 2003. – T. 299. – №. 5603. – C. 76-76.
533. Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS, Logan J, Abumrad NN, Hitzemann RJ, Pappas NS, Pascani K. Dopamine D2 receptor availability in opiate-dependent subjects before and after naloxoneprecipitated withdrawal. *Neuropharmacology* 1997;16(2):174–82.
534. Wang GJ, Volkow ND, Chang L, Miller E, Sedler M, Hitzemann R, Zhu W, Logan J, Ma Y, Fowler JS. Partial recovery of brain metabolism in methamphetamine abusers after protracted abstinence. *Am J Psychiatry* 2004;31:313–319.
535. Watterson L.R., Watterson E., Olive M.F. Abuse liability of novel 'legal high' designer stimulants: evidence from animal models // *Behav. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 24, № 5-6. – P. 341-355.
536. Weaver M. F., Hopper J. A., Gunderson E. W. Designer drugs 2015: assessment and management //Addiction science & clinical practice. – 2015. – T. 10. – №. 1. – C. 8.

537. Weidenauer A. et al. Making Sense of: Sensitization in Schizophrenia //International Journal of Neuropsychopharmacology. – 2017. – T. 20. – №. 1. – C. 1-10.
538. Weinstein I. B. Addiction to oncogenes--the Achilles heal of cancer //Science. – 2002. – T. 297. – №. 5578. – C. 63-64.
539. Weissman D. E., Haddox J. D. Opioid pseudoaddiction—an iatrogenic syndrome //Pain. – 1989. – T. 36. – №. 3. – C. 363-366.
540. Werder D. S., Sargent J. D., Coyne L. MMPI Profiles of Headache Patients Using Self-regulation to Control Headache Activity //Headache: The Journal of Head and Face Pain. – 1981. – T. 21. – №. 4. – C. 164-169.
541. Weisheit R., Whilliam L. White. Methamphetamine: Its History, Pharmacology and Treatment. Hazelden, 2009. p.115-153. ISBN 978-1-59285-717-3
542. West R., Brown J. Theory of addiction. – John Wiley & Sons, 2013.
543. Willerman l., Horn j. M., Loehlin j. C. Extraversion and neuroticism in the adopted away children of psychopathic and schizophrenic mothers as judged by the MMPI //Behavior genetics. – 233 Spring st, New York: plenum publ corp, 1979. – T. 9. – №. 5. – C. 485-485.
544. Willerman L., Loehlin C. C., Horn J. M. An adoption and a cross-fostering study of the Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) Psychopathic Deviate Scale //Behavior genetics. – 1992. – T. 22. – №. 5. – C. 515-529.
545. Wimmer R. D., Dominick J. R. Mass media research. – Cengage learning, 2013.
546. Wiegand T. J., Lovecchio F. Designer drugs: Focus on cathinones (bath salts) and synthetic cannabinoids (K2 or spice) //Emergency Medicine Reports. – 2012. – T. 33. – №. 26. – C. 305-315.
547. Wise R. A., Bozarth M. A. A psychomotor stimulant theory of addiction //Psychological review. – 1987. – T. 94. – №. 4. – C. 469.

548. White C. M. Mephedrone and 3, 4-Methylenedioxypropylamphetamine (MDPV): Synthetic Cathinones With Serious Health Implications //The Journal of Clinical Pharmacology. – 2016. – T. 56. – №. 11. – C. 1319-1325.
549. Wiers C. E. et al. PET imaging for addiction medicine: From neural mechanisms to clinical considerations //Progress in brain research. – 2016. – T. 224. – C. 175-201.
550. Wilson D. et al. Family-based association analysis of serotonin genes in pathological gambling disorder: evidence of vulnerability risk in the 5HT-2A receptor gene //Journal of Molecular Neuroscience. – 2013. – T. 49. – №. 3. – C. 550-553.
551. Wingo T. et al. Novelty seeking and drug addiction in humans and animals: from behavior to molecules //Journal of Neuroimmune Pharmacology. – 2016. – T. 11. – №. 3. – C. 456-470.
552. Winstock A. R., Marsden J. What should be done about mephedrone? British Medical Journal -2010 -№3;340 – P.1605.
553. Wink C.S., Meyer M.R., Braun T. et al. Biotransformation and detectability of the designer drug 2,5-dimethoxy-4-propylphenethylamine (2C-P) studied in urine by GC-MS, LCMSn , and LC-high-resolution-MSn // Anal. Bioanal. Chem. – 2015. – Vol. 407, № 3. – P. 831-843.
554. Wise R. A., Koob G. F. The development and maintenance of drug addiction //Neuropsychopharmacology. – 2014. – T. 39. – №. 2. – C. 254-262.
555. Wondemagegn A. T., Cheme M. C., Kibret K. T. Perceived Psychological, Economic, and Social Impact of Khat Chewing among Adolescents and Adults in Nekemte Town, East Welega Zone, West Ethiopia //BioMed Research International. – 2017. – T. 2017.
556. Wrzosek M. et al. Association of polymorphisms in HTR2A, HTR1A and TPH2 genes with suicide attempts in alcohol dependence: a preliminary report //Psychiatry research. – 2011. – T. 190. – №. 1. – C. 149-151.

557. Xu, K., Schadt, E.E., Pollard, K.S., Roussos, P., and Dudley, J.T. Genomic and network patterns of schizophrenia genetic variation in human evolutionary accelerated regions. *Mol Biol Evol.* 2015; 32: 1148–1160
558. Yamamoto BK, Spanos LJ (1988). The acute effects of methylenedioxymethamphetamine on dopamine release in the wakebehaving rat. *Eur J Pharmacol* 148: 195–203.
559. Yamaguchi Y., Lee Y. A., Goto Y. Dopamine in socioecological and evolutionary perspectives: implications for psychiatric disorders // *Frontiers in neuroscience.* – 2015. – T. 9. – C. 219.
560. Yan J. et al. Using genetic information from candidate gene and genome-wide association studies in risk prediction for alcohol dependence // *Addiction biology.* – 2014. – T. 19. – №. 4. – C. 708-721.
561. Yan H. et al. Diagnosis of aluminum phosphide poisoning using a new analytical approach: forensic application to a lethal intoxication // *International Journal of Legal Medicine.* – 2017. – C. 1-7.
562. Yohannan J.C., Bozenko J.S. 2010. The characterisation of 3,4-methylenedioxypropylamphetamine. *Microgram J.* 7; 12-15.
563. Yuodelis-Flores C., Ries R. K. Addiction and suicide: a review // *The American Journal on Addictions.* – 2015. – T. 24. – №. 2. – C. 98-104.
564. Ystrom E, Kendler KS, Reichborn-Kjennerud T. Early age of alcohol initiation is not the cause of alcohol use disorders in adulthood, but is a major indicator of genetic risk. A population-based twin study. *Addiction (Abingdon, England).* 2014;109(11):1824-1832. doi:10.1111/add.12620.
565. Zabransky T. et al. Post-Soviet Central Asia: A summary of the drug situation // *International Journal of Drug Policy.* – 2014. – T. 25. – №. 6. – C. 1186-1194.
566. Zhao, C., & Gammie, S. (2014). Glutamate, GABA, and glutamine are synchronously upregulated in the mouse lateral septum during the postpartum period *Brain Research*, 1591, 53-62 DOI: 10.1016/j.brainres.2014.10.023

567. Zelger J. L., Schorno H. X., Carlini E. A. Behavioural effects of cathinone, an amine obtained from *Catha edulis* Forsk.: comparisons with amphetamine, norpseudoephedrine, apomorphine and nomifensine //Bull Narc. – 1980. – T. 32. – №. 3. – C. 67-81.
568. Ziauddeen H., Farooqi I. S., Fletcher P. C. Obesity and the brain: how convincing is the addiction model? //Nature Reviews Neuroscience. – 2012. – T. 13. – №. 4. – C. 279-286.

## ГЛАВА 11. ПРИЛОЖЕНИЯ.

**Название:** «Динамика потребления психоактивных веществ в Республике Башкортостан с углубленным клинико-генетическим изучением формирования зависимости от веществ группы синтетических катинонов».

**Исследователь:** к.м.н., доцент Асадуллин Азат Раилевич

**Телефон:** моб. 8-917-34-19-662 (droar@yandex.ru)

Вас приглашают принять участие в научном исследовании, посвященном исследованию психологических, микро-, макросоциальных, генетических предикторов формирования зависимости от новых синтетических наркотических средств. Однако, прежде чем Вы согласитесь, Вам необходимо прочитать следующее и ответить на вопросы.

**Согласие:**

Я \_\_\_\_\_ прочитал (а) информацию о научном исследовании «Молекулярно-генетические основы, особенности клиники и формирования зависимости от новых синтетических «дизайнерских» наркотических средств».

У меня было достаточно времени, чтобы принять решение об участии в исследовании.

Я понимаю, что могу в любое время по собственному желанию отказаться от дальнейшего участия в исследовании и если я это сделаю, то это не повлияет на мое последующее лечение и внимание врачей.

Я добровольно соглашаюсь, чтобы мои данные, полученные в ходе исследования, использовались в научных целях и были опубликованы с условием соблюдения правил конфиденциальности.

Просим вас ответить на ниже представленные вопросы. Опрос является анонимным.

1. Как \_\_\_\_\_ к \_\_\_\_\_ Вам  
обращаться? \_\_\_\_\_

2. Что Вы употребляли \_\_\_\_\_

3. Стаж употребления \_\_\_\_\_

### **Анализ болезни.**

**1. Имеются ли заболевания, которые связаны с приемом наркотических средств (подчеркните)?**

1. Гепатит: инфекционный.

3. Энцефалопатия токсического генеза.

2. Гепатит: токсический.

4. Панкреатит.

**2. Какой вид наркотического вещества Вы предпочтительно потребляете?**

Был ли прием разных веществ одновременно:

1. Да,

2. Нет.

Если «Да», то каких \_\_\_\_\_

**3. Отмечали ли Вы:**

**1. Рост частоты приема употребления наркотика с начала наркотизации:**

1. Да,

2. Нет.

Напишите сколько раз в день Вы принимали:

в начале заболевания \_\_\_\_\_

через 3 месяца \_\_\_\_\_

через 6 месяцев \_\_\_\_\_

2. Что опьянение стало вызываться бóльшей дозой наркотика?

1. Да, 2. Нет.

На какой месяц постоянного приема вы это отметили? \_\_\_\_\_

3. Отмечали ли Вы усталость от наркотизации?

1. Да, когда это произошло \_\_\_\_\_

2. Нет.

4. Появился ли у вас абстинентный синдром?

1. Да, 2. Нет.

Если «Да», то через какое время? \_\_\_\_\_

5. Возникали ли у Вас в начале заболевания (подчеркните):

1. кожный зуд, б. чувство дурноты,

2. потливость, 7. тошнота,

3. икота, 8. рвота,

4. слюнотечение, 9. головокружение.

5. резь в глазах,

6. Если на предыдущий вопрос, Вы ответили «Да», то на какой раз употребления, эти признаки перестали Вас тревожить? \_\_\_\_\_

На какой месяц приема наркотика? \_\_\_\_\_

7. Отмечаете ли Вы снижение яркости переживаний, удовольствия от приема наркотика, по сравнению с началом употребления?

1. Да, 2. Нет.

Если «Да», то с какого месяца приема? \_\_\_\_\_

8. Как Вы себя чувствуете вне употребления (подчеркните)?:

1. комфортно, 4. подавленность,

2. нормально, 5. страх смерти.

3.легкая разбитость,

9. Когда Вы знаете, что употребите наркотик в ближайшие полчаса, то Ваше настроение (подчеркните):

1.ухудшается,

3.повышается,

2.не меняется,

4. испытываю нотки блаженства.

10. Чувствуете ли Вы тревогу, неудовлетворенность в отсутствии вещества ?

1.Да,

2.Нет.

11. когда Вы не потребляете наркотик более 2-3 дней, ваше самочувствие нормальное?

1.Да,

2.Нет.

или Вы ощущаете  
(допишите) \_\_\_\_\_

12. Отмечали ли Вы общее энергетическое истощение в последнее время?

1.Да,

2.Нет.

Вы стали (подчеркните) :

1.вспыльчивы,

3.склонны к перемене

2.более утомленным,

настроения,

4.внезапно плаксивы

13. Вы чувствуете себя комфортно в состоянии наркотического опьянения?

1.Да,

2.Нет.

14. Что Вы ощущаете при  
этом? \_\_\_\_\_

15. Отмечаете ли Вы подъем настроения при употреблении ?

1.Да,

2.Нет.

16. Отмечаете ли Вы следующие ощущения после употребления наркотика (подчеркните)?

1.телесный комфорт,

6.просветление мышления,

2.наслаждение,

7.повышение работоспособности,

3.блаженство,

8.страх преследования,

4.чувство всемогущества,

9.странные

5.ощущение умения\желания летать,

религиозные\мистические переживания,

10.переживания ужаса/страха.

17. Отмечали ли Вы в состоянии употребления (подчеркните):

1.бешенный поток мыслей:

1.Да,

2.Нет.

2.отсутствие мыслей в голове:

1.Да,2.Нет.

3.обострение восприятия (предметы кажутся ярче, теплее):

1.Да,

2.Нет,

3. Не изменялось.

**18.** Помните ли Вы переживания в момент употребления (эйфории)?

1.Да,2.Нет.

**19.** В состоянии наркотического опьянения:

1.менялись размеры и расстояния до предметов,

2.Неодушевленные предметы разговаривали с Вами,

3.Предметы (например дома, деревья) начинали приближаться или удаляться,

4.Чувствовали ли Вы необычные ощущения в теле: жжение, тепло, как будто тело само меняет форму (н-р удлинение рук, ног), путали местами руки и ноги.

**20.** Было ли ощущение что в Вас вселился другой человек, животное, робот и управляет вашими действиями?

1.Да,

2.Нет.

**21.** Было ли ощущение того, что вам под кожу запустили насекомых, лягушек или прочей живности?

1.Да,

2.Нет.

**22.** Ощущали ли Вы, что кто-то сделал Ваши переживания и ощущения?

1.Да,

2.Нет.

**23.** Было ли ощущение что в Вас встроили/вшили чип или иное устройство ?

1.Да,

2.Нет.

**24.** Могли ли Вы в этом состоянии видеть то что не видят другие, например, музыку или шум?

1.Да,

2.Нет.

**25.** Испытывали ли Вы галлюцинации ?

1.Да,Если «ДА», то , что Вы видели

\_\_\_\_\_

2.Нет.

\_\_\_\_\_

**26.** Могли ли Вы сами вызвать себе галлюцинации по желанию ?

1.Да, 2.Нет.

27. Галлюцинации были:

1. слуховые:

2. визуальные:

3. ощущались внутри тела:

28. Было ли у Вас восприятие не существующих реально предметов и явлений, которые не имели характера объективной реальности?

1.Да, 2.Нет.

29. Отмечали ли Вы идеи воздействия (психического и физического характера) ?

1.Да, 2.Нет.

30. Отмечали ли Вы чувство отчуждённости, неестественности, «сделанности» собственных движений, поступков и мыслей, при галлюцинациях ?

1.Да, 2.Нет.

31. Видели ли Вы со стороны, в галлюцинации, массовые действия: рождение миров, большие битвы, огромное количество людей машин, как в кинотеатре?

1.Да, 2.Нет.

33. Бывало ли так, что Ваши мысли, в эйфории, были о чем то нереальном, фантастичном лежащим вне плоскости нашего мира?

1.Да, 2.Нет.

34. Каким образом Вы «выходили» из интоксикации (обведите)?

1. глубокий сон,

4.тревога,

2.поверхностный сон с частыми пробуждениями,

5.комфорт и расслабленность,

3. нарушение сна,

6.галлюцинаторные переживания в течении нескольких дней.

35. Отмечали ли вы депрессивное настроение после прекращения употребления (обведите)?:

1.Нет,

4.выраженное,

2.слабое,

5.очень тяжелая депрессия.

3. среднее,

36. Тип употребления наркотического средства (подчеркните):

1.Разовое (раз в день),

2.Марафон (несколько часов или дней подряд),

3.эпизодическое (раз в неделю),

4.нерегулярное (раз в месяц).

**37.** Отмечали ли вы безотчетный страх, тревогу после прекращения употребления?

1.Да,

2.Нет.

Сколько дней длилось? \_\_\_\_\_

Как быстро наступало после отмены? \_\_\_\_\_

**38.** Отмечали ли вы суицидальные мысли?

1.Да, Если «Да», то:

1.в период интоксикации,

2.в абстинентный период,

2.Нет.

3.вне употребления.

**39.** Отмечали ли вы суицидальные поступки ?

1.Да,  
то:

Если «Да»,

1.в период интоксикации,

2.в абстинентный период,

3.вне употребления.

2.Нет.

**40.** Отмечали ли Вы ускоренность мышления во время интоксикации?

1.в период интоксикации,

2.в абстинентный период,

3.вне употребления.

Если «Да», отмечали ли Вы при этом, что мысли отстают от эмоций?

1.в период интоксикации,

2.в абстинентный период,

3.вне употребления.

**41.** Могли ли вы усилием воли изменить ход своих мыслей, во время интоксикации?

1.в период интоксикации,

2.в абстинентный период,

3.вне употребления.

**42.** Можете ли Вы объяснить свои видения и нарушения восприятия?

1.в период интоксикации,

2.в абстинентный период,

3.вне употребления.

**43.** Отмечали ли Вы эпизоды в жизни, когда неупотребляя наркотики более месяца, ощущали признаки абстиненции?

1. в период интоксикации,
2. в абстинентный период,
3. вне употребления.

**44.** Охота ли Вам было «добавить» сразу после первоначального употребления?

1. в период интоксикации,
2. в абстинентный период,
3. вне употребления.

**45.** По прошествии какого времени с момента первого употребления Вы стали ловить себя на мысли что Вам охота еще попробовать(обведите)? \_\_\_\_\_ дней

\_\_\_\_\_ месяцев.

**46.** По прошествии какого времени, с момента первого употребления Вы стали понимать, что не можете отказаться от приема наркотика(обведите)? \_\_\_\_\_ дней,

\_\_\_\_\_ месяцев.

**47.** Какие ощущения Вы испытываете, в случае если запланированный прием наркотика не случается(опишите)? \_\_\_\_\_

**48.** Отмечали ли Вы повышения сексуальной активности после приема наркотика?

1. Да,
2. Нет.

**49.** Отмечаете ли Вы утрату интереса к умственным задачам, оценке, анализу ситуаций, снижение способности к активной концентрации внимания, что в свою очередь затрудняет мыслительные операции. При этом, уменьшается способность запечатления и удержания прочитанного материала ?

1. Да,
2. Нет.

Если «Да», то через какое время после начала потребления наркотика? \_\_\_\_\_

**50.** Употребляете ли Вы алкоголь?

1. Да,
2. Нет.

*Если «Да», то случаются ли запои?*

*1.Да,*

*2.Нет.*

*Расскажите с какой целью Вы его  
употребляете \_\_\_\_\_*

*51. Оцените формы потребления наркотика (обведите)?*

*1. цикличная,*

*2. постоянная,*

*3. разовая.*

*52. Была ли у Вас смена пути введения наркотика, ранее курили, потом – внутривенно ?*

*1.Да,*

*2.Нет.*

## *Инструкция к тесту*

### *ТЕСТ «МИНИ-МУЛЬТ»*

*Внимательно прочтите утверждения в опроснике, которые касаются вашего характера. Решите, верно или неверно каждое из представленных утверждений. Не тратьте на обдумывание слишком много времени. Наиболее естественно то решение, которое первым приходит вам в голову. Свой ответ занесите в бланк теста. Если вы согласны с утверждением, Если вы решили, что данное утверждение верно, обведите цифру этого утверждения, Если утверждение по отношению к вам неверно не отмечайте его.*

*Тестовый материал (обведите номер ВОПРОСА если ДА)*

- 1) У вас хороший аппетит.*
- 2) По утрам вы обычно чувствуете, что выспались и отдохнули.*
- 3) В вашей повседневной жизни много интересного.*
- 4) Вы работаете с большим напряжением.*
- 5) Временами вам приходят в голову такие нехорошие мысли, что о них лучше не рассказывать.*
- 6) У вас очень редко бывает запор.*
- 7) Иногда вам очень хотелось уйти из дома.*
- 8) Временами у вас бывают приступы неудержимого смеха или плача.*
- 9) Временами вас беспокоит тошнота и позывы на рвоту.*
- 10) У вас такое впечатление, что вас никто не понимает. .*
- 11) Иногда вам хочется выругаться.*
- 12) Каждую неделю вам снятся кошмары.*
- 13) Вам труднее сосредоточиться, чем большинству людей.*
- 14) С вами происходили (или происходят) странные вещи.*
- 15) Вы достигли бы в жизни гораздо большего, если бы люди не были настроены против вас.*
- 16) В детстве одно время вы совершали кражи.*
- 17) Бывало, что по несколько дней, недель или целых месяцев вы ничем не могли заняться, потому что трудно было себя заставить включиться в работу.*
- 18) У вас прерывистый и беспокойный сон.*
- 19) Когда вы находитесь среди людей, вам слышатся странные вещи.*
- 20) Большинство знающих вас людей не считают вас неприятным человеком.*
- 21) Вам часто приходилось подчиняться кому-нибудь, кто знал меньше вас.*

- 22) Большинство людей довольны своей жизнью более чем вы.
- 23) Очень многие преувеличивают свои несчастья, чтобы добиться сочувствия и помощи.
- 24) Иногда вы сердитесь.
- 25) Вам определенно не хватает уверенности в себе.
- 26) У вас часто бывает чувство, как будто вы сделали что-то неправильное или нехорошее.
- 27) У вас может ухудшиться самочувствие и здоровье, если люди критикуют вас, требуют от вас слишком многого.
- 28) Обычно вы удовлетворены своей судьбой.
- 29) Некоторые так любят командовать, что вам хочется все сделать наперекор, хотя вы знаете, что они правы.
- 30) Вы считаете, что против вас что-то замышляют.
- 31) Большинство людей способны добиваться выгоды не совсем честным путем.
- 32) Вас часто беспокоит желудок.
- 33) Часто вы не можете понять, почему накануне вы были в плохом настроении и раздражены.
- 34) Временами ваши мысли текли так быстро, что вы не успевали их высказывать.
- 35) Вы считаете, что ваша семейная жизнь не хуже, чем у большинства ваших знакомых.
- 36) Временами вы уверены в собственной бесполезности.
- 37) В последние годы ваше самочувствие было в основном хорошим.
- 38) У вас бывали периоды, во время которых вы что-то делали и потом не могли вспомнить, что именно.
- 39) Вы считаете, что вас часто незаслуженно наказывали,
- 40) Вы никогда не чувствовали себя лучше, чем теперь.
- 41) Вам безразлично, что думают о вас другие.
- 42) С памятью у вас все благополучно.
- 43) Вам трудно поддерживать разговор с человеком, с которым вы только что познакомились.
- 44) Большую часть времени вы чувствуете общую слабость.
- 45) У вас редко болит голова.
- 46) Иногда вам бывало трудно сохранить равновесие при ходьбе.
- 47) Не все ваши знакомые вам нравятся.
- 48) Есть люди, которые пытаются украсть ваши идеи и мысли.

- 49) Вы считаете, что совершали поступки, которые нельзя простить.
- 50) Вы считаете, что вы слишком застенчивы.
- 51) Вы почти всегда о чем-нибудь тревожитесь.
- 52) Ваши родители часто не одобряли ваших знакомств.
- 53) Иногда вы немного сплетничаете.
- 54) Временами вы чувствуете, что вам необыкновенно легко принимать решения.
- 55) У вас бывает сильное сердцебиение, и вы часто задыхаетесь.
- 56) Вы вспыльчивы, но отходчивы.
- 57) У вас бывают периоды такого беспокойства, что трудно усидеть на месте.
- 58) Ваши родители и другие члены семьи часто придираются к вам.
- 59) Ваша судьба никого особенно не интересует.
- 60) Вы не осуждаете человека, который не прочь воспользоваться в своих интересах ошибками другого.
- 61) Иногда вы полны энергии.
- 62) За последнее время у вас ухудшилось зрение.
- 63) Часто у вас звенит или шумит в ушах.
- 64) В вашей жизни были случаи (может быть, только один), когда вы чувствовали, что на вас действуют гипнозом.
- 65) У вас бывают периоды, когда вы необычно веселы без особой причины.
- 66) Даже находясь в обществе, вы обычно чувствуете себя одиноко.
- 67) Вы считаете, что почти каждый может солгать, чтобы избежать неприятностей.
- 68) Вы чувствуете острее, чем большинство других людей.
- 69) Временами ваша голова работает как бы медленнее, чем обычно.
- 70) Вы часто разочаровываетесь в людях.
- 71) Вы злоупотребляли спиртными напитками.

### **Опросник Басса-Дарки (обведите номер ВОПРОСА если ДА)**

**Инструкция.** Прочитывая или прослушивая зачитываемые утверждения, примеряйте, насколько они соответствуют вашему стилю поведения, вашему образу жизни, и отвечайте одним из возможных ответов: «да» и «нет». Если вы решили, что данное утверждение верно, обведите цифру этого утверждения. Если утверждение по отношению к вам неверно не отмечайте его.

1. *Временами не могу справиться с желанием навредить кому-либо.*
2. *Иногда могу посплетничать о людях, которых не люблю.*
3. *Легко раздражаюсь, но легко и успокаиваюсь.*
4. *Если меня не попросить по-хорошему, просьбу не выполняю.*
5. *Не всегда получаю то, что мне положено.*
6. *Знаю, что люди говорят обо мне за моей спиной.*
7. *Если не одобряю поступки других людей, даю им это почувствовать.*
8. *Если случается обмануть кого-либо, испытываю угрызения совести.*
9. *Мне кажется, что я не способен ударить человека.*
10. *Никогда не раздражаюсь настолько, чтобы разбрасывать вещи.*
11. *Всегда снисходителен к чужим недостаткам.*
12. *Когда установленное правило не нравится мне, хочется нарушить его.*
13. *Другие почти всегда умеют использовать благоприятные обстоятельства.*
14. *Меня настораживают люди, которые относятся ко мне более дружелюбно, чем я этого ожидаю.*
15. *Часто бываю не согласен с людьми.*
16. *Иногда на ум приходят мысли, которых я стыжусь.*
17. *Если кто-нибудь ударит меня, я не отвечу ему тем же.*
18. *В раздражении хлопаю дверьми.*
19. *Я более раздражителен, чем кажется со стороны.*
20. *Если кто-то корчит из себя начальника, я поступаю ему наперекор.*
21. *Меня немного огорчает моя судьба.*
22. *Думаю, что многие люди не любят меня.*
23. *Не могу удержаться от спора, если люди не согласны со мной.*
24. *Увеличивающие от работы должны испытывать чувство вины.*
25. *Кто оскорбляет меня или мою семью, напрашивается на драку.*
26. *Я не способен на грубые шутки.*

27. *Меня охватывает ярость, когда надо мной насмеются.*
28. *Когда люди строят из себя начальников, я делаю все чтобы они не зазнавались.*
29. *Почти каждую неделю вижу кого-нибудь из тех, кто мне не нравится.*
30. *Довольно многие завидуют мне.*
31. *Требую, чтобы люди уважали мои права.*
32. *Меня огорчает, что я мало делаю для своих родителей.*
33. *Люди, которые постоянно изводят вас, стоят того, чтобы их щелкнули по носу.*
34. *От злости иногда бываю мрачным.*
35. *Если ко мне относятся хуже, чем я того заслуживаю, я не огорчаюсь.*
36. *Если кто-то пытается вывести меня из себя, я не обращаю на него внимания.*
37. *Хотя я и не показываю этого, иногда меня гложет зависть.*
38. *Иногда мне кажется, что надо мной смеются.*
39. *Даже если злось, не прибегаю к сильным выражениям.*
40. *Хочется, чтобы мои грехи были прощены.*
41. *Редко даю сдачи, даже если кто-нибудь ударит меня.*
42. *Обижаясь, когда иногда получается не по-моему.*
43. *Иногда люди раздражают меня своим присутствием.*
44. *Нет людей, которых бы я по-настоящему ненавидел.*
45. *Мой принцип: «Никогда не доверять чужакам».*
46. *Если кто-то раздражает меня, готов сказать ему все, что о нем думаю.*
47. *Делаю много такого, о чем впоследствии сожалею.*
48. *Если разозлюсь, могу ударить кого-нибудь.*
49. *С десяти лет у меня не было вспышек гнева.*
50. *Часто чувствую себя, как пороховая бочка, готовая взорваться.*
51. *Если бы знали, что я чувствую, меня бы считали человеком, с которым нелегко ладить.*
52. *Всегда думаю о том, какие тайные причины заставляют людей делать что-нибудь приятное для меня.*
53. *Когда кричат на меня, кричу в ответ.*
54. *Неудачи огорчают меня.*
55. *Дерусь не реже и не чаще других.*

56. *Могу вспомнить случаи, когда был настолько зол, что хватал первую попавшуюся под руку вещь и ломал ее.*
57. *Иногда чувствую, что готов первым начать драку.*
58. *Иногда чувствую, что жизнь со мной поступает несправедливо.*
59. *Раньше думал, что большинство людей говорит правду, но теперь этому не верю.*
60. *Ругаюсь только от злости.*
61. *Когда поступаю неправильно, меня мучает совесть.*
62. *Если для защиты своих прав нужно применить физическую силу, я применяю ее.*
63. *Иногда выражаю свой гнев тем, что стучу по столу.*
64. *Бываю грубоват по отношению к людям, которые мне не нравятся.*
65. *У меня нет врагов, которые хотели бы мне навредить.*
66. *Не умею поставить человека на место, даже если он этого заслуживает.*
67. *Часто думаю, что живу неправильно.*
68. *Знаю людей, которые способны довести меня до драки.*
69. *Не огорчаюсь из-за мелочей.*
70. *Мне редко приходит в голову мысль о том, что люди пытаются разозлить или оскорбить меня.*
71. *Часто просто угрожаю людям, не собираясь приводить угрозы в исполнение.*
72. *В последнее время я стал занудой.*
73. *В споре часто повышаю голос.*
74. *Стараюсь скрывать плохое отношение к людям.*
75. *Лучше соглашусь с чем-либо, чем стану спорить.*