

Патогенетическая значимость полиморфизма ряда генов нейромедиаторной системы, ассоциированных с личностными расстройствами, при наркотизации

ЧЕРЕПКОВА Е.В.¹

БОХАН Н.А.²

к.м.н., старший научный сотрудник

д.м.н., профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии СибГМУ,
зам. директора по научной работе НИИ психического здоровья,
главный нарколог г.Томска

МИТРОФАНОВ И.М.¹

д.м.н., ведущий научный сотрудник

¹ Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН,

630117, Новосибирск, ул. Акад. Тимакова, 2; тел. 8(383) 332 0131, e-mail: medinfo@ngs.ru

² НИИ психического здоровья,

634014, Томск, ул. Алеутская, 4; тел. 8(3822) 724379, e-mail: redo@mail.tomsknet.ru

Молодые люди, предрасположенные к употреблению психоактивных веществ (ПАВ), выявляют симптоматику личностных расстройств и склонны к криминальному поведению. Представлены ассоциации полиморфизма генов DAT и HTT с определенными психическими расстройствами (если идти от фенотипа к генотипу). Предполагается, что генетические особенности нейромедиаторной системы у наркотизирующихся проявляются в фенотипе симптомами психических расстройств, в том числе и поведенческих реакций (нарушения поведения), влечением употребить ПАВ с развитием психической и физической зависимости. Отчетливая связь криминогенности личности и наследственности с наркологическими заболеваниями у наркотизирующихся может свидетельствовать об общем патогенезе развития влечения к ПАВ и криминального поведения. Предполагаем, что социальная среда имеет значение как фактор, определяющий доступность к наркотическому средству.

Ключевые слова: психоактивные вещества, личностные расстройства, криминальное поведение, полиморфизмы генов

Введение

По современным представлениям, в основе развития наркологического процесса находятся индивидуальные особенности функционирования нейромедиаторных систем и их компенсаторные возможности [7, 15]. Разные индивидуумы по-разному реагируют даже на первый контакт с ПАВ. Одним достаточно однократного приема, чтобы возникли тяга и последующее привыкание, другим для развития пристрастия необходима кратность приемов и, порой, длительное время, а третьи навсегда отказываются от употребления. Даже такие сильные наркотики, как героин и кокаин, не всегда способны вызывать состояние зависимости [4, 7], т.е. для реализации наркогенного потенциала вещества и формирования наркомании необходима изначальная наследственная предрасположенность организма [1, 2]. Следует отметить, что различия в функционировании нейрональных систем обуславливают неодинаковую степень восприимчивости к определенным наркотическим веществам как отдельных лиц, так и этнических

групп [6]. Именно это послужило основанием для изучения генов нейромедиаторных систем [1, 3, 15]. В области молекулярно-генетических исследований в психиатрии перспективным считается выявление конкретных генов и их полиморфизма, ассоциированных с психическим фенотипом [16]. К сожалению, данные исследования до настоящего времени проводились только за рубежом.

Установлено, что наркотизирующиеся, или химические аддикты, характеризуются наличием «двойного диагноза», в структуре которого чаще представлены употребление ПАВ и личностные расстройства [9]. В клинике у таких больных чаще всего устанавливают неполный диагноз, квалифицируя их состояние исключительно как аддиктивное расстройство, когда на самом деле речь идет об аддиктивном нарушении, развившемся на базе личностного расстройства [5].

Таким образом, целью нашего исследования было определение вклада генетических факторов в предрасположенность к употреблению ПАВ и развитию психических расстройств.

Пациенты и методы

В обследование были включены лица мужского пола, русской национальности, в возрасте от 10 до 33 лет, в количестве 240 чел., обратившихся за специализированной помощью в наркологические стационары г.Новосибирска в связи с употреблением ПАВ. Пациенты были из благополучных и неблагополучных семей, различного социального уровня. В 63,7% молодые люди имели наследственность, отягощенную наркологическими заболеваниями. Пациенты употребляли одно или несколько ПАВ: в основном никотин, алкоголь, летучие органические растворы, каннабиноиды, опиоиды, а также пробовали препараты из группы стимуляторов, психодизлептиков, транквилизаторов, нейролептиков. Критериями исключения из обследования было наличие у обследуемых признаков психического эндогенного заболевания, грубого органического поражения ЦНС, олигофрении, тяжелые соматические заболевания в преморбиде наркомании. Генетическое исследование включало в себя определение частот генотипов и аллелей изучаемых генов-кандидатов. При изучении вероятности личностных расстройств (у 72 чел.) при определенном полиморфизме генов проводили анализ отношения шансов. В данной работе мы представляем полиморфизмы следующих генов: дофамин-транспортного белка (DAT, VNTR), серотонинового транспортера 5-HTT (ID и VNTR) и μ -опиоидного рецептора (OPRM1, 118A-G).

Генотипирование изучаемых полиморфизмов генов проводилось по опубликованным методикам: гена DAT [11] и гена 5-HTT [9]; выполнено в лаборатории молекулярно-генетических исследований НИИ терапии СО РАМН (зав. лаб. член-корр. РАМН М.И.Воевода).

Был проведен многофакторный анализ полученных данных методом логистической регрессии для каждого личностного расстройства с оценкой влияния комплекса генотипов в их взаимосвязи между собой. Оценка влияния проводилась с использованием коэффициента (OR — odds ratio — отношение шансов), 95%-ного доверительного интервала CI и p — вероятности ошибки первого рода.

Результаты и обсуждение

При обследовании молодых людей, употребляющих наркотические средства, практически во всех случаях были выявлены симптомы, которые можно отнести к личностным расстройствам по американской классификации психических расстройств DSM-IV-TR (2000) и DSM-III-R (1987), находящихся на Второй оси (Axis II) в кластерах В и С. В процессе исследования было выявлено, что подростки до 18 лет, даже самые младшие, среди которых

есть впервые госпитализированные, с диагнозами *употребление ПАВ с вредными последствиями или зависимость от ПАВ первой степени*, имели в большинстве случаев в психическом состоянии симптомы личностных расстройств. В настоящее время диагноз *личностное расстройство (ЛР)* принято устанавливать с 18-летнего возраста, кроме антисоциального ЛР, выставляемого с 15 лет. В связи с тем, что в психическом состоянии подростков диагностируются симптомы ЛР, и соответственно тенденция к образованию самих ЛР, мы посчитали целесообразным оперировать определениями ЛР, симптомы которых, в настоящее время, принято относить к диагнозу *нарушение поведения*.

Результаты исследования психического статуса пациентов показали, что наиболее представлены у молодых мужчин, употребляющих наркотических средства, критерии, соответствующие антисоциальному личностному расстройству (АЛР) — в 61,7% случаев. На втором месте по частоте встречаемости у обследуемых находились признаки гистрионического личностного расстройства (ГЛР), наблюдавшиеся в 45,8%. В 39,2% случаев ведущими были симптомы пограничного (ПЛР) и пассивно-агрессивного личностного расстройства (ПАЛР) в 36,7%. Симптомы нарциссического личностного расстройства (НЛР) выявлялись в 25,4% от общего числа обследованных и обсессивно-компульсивного личностного расстройства (ОКЛР) были диагностированы в 26,3%. Признаки, характерные для зависимого (ЗЛР) и личностного расстройства избегания (ЛРИ), диагностировались соответственно в 17,1 и 7,5% случаев. Следует отметить, что лица склонные к наркотизации уже в преморбидном периоде, до формирования регулярного употребления наркотика, имеют определенные ЛР. Следует указать, что у пациентов, как правило, могут диагностироваться симптомы нескольких ЛР, образуя смешанные, отличающиеся от классических вариантов, расстройства.

Что касается криминального поведения, то следует указать, что среди пациентов 62,1±3,1% от общего числа совершили противоправные действия, в том числе с отбыванием наказания в местах лишения свободы или в исправительных колониях в местах заключения. При более детальном изучении данной категории лиц было отмечено, что существует связь между наследственностью, отягощенной наркологическими заболеваниями, и склонностью к правонарушениям. У лиц с отягощенной наследственностью совершение преступления имело место в 71,4±2,9% случаев (42,9±3,2% — судимые неоднократно). Судимые, отрицающие наличие в анамнезе родственников с наркологическими заболеваниями, составляли 20,8±2,6% от общего количества. Причем, столько

же больных без отягощенной наследственности не имели судимость вообще, а все лица, неоднократно привлекавшиеся к уголовной ответственности, имели наследственность с наркологическими расстройствами. Если предположить, что одно общественно опасное деяние, повлекшее за собой уголовное наказание, может быть следствием различных обстоятельств, то повторные совершения преступлений могут быть обусловлены уже криминальной структурой личности. Так же отчетливая связь криминогенности личности и наследственности с наркологическими заболеваниями у наркотизирующихся может говорить, возможно, об общих механизмах развития влечения к ПАВ и криминального поведения.

В настоящее время за рубежом стали активно проводить исследования, пока еще немногочисленные, посвященные генетическим механизмам в образовании психических расстройств второй оси DSM, т.е. ЛР, в том числе и в предрасположенности к совершению антисоциальных действий [13, 16].

Основываясь на результатах исследования распределения частот генотипов гена DAT и гена HTT у лиц, употребляющих ПАВ, при наличии в психическом статусе определенных личностных расстройств и их критериев, следует обратить внимание на тенденцию к накоплению некоторых генотипов при отдельных ЛР и их симптомах (т.е. если идти от фенотипа к генотипу). Методами многофакторного анализа и логистической регрессии оценивали отношения шансов вероятности влияния исследуемых генотипов на риск у пациентов ЛР, их симптомов и некоторых форм поведения. Наиболее частыми у обследуемых были сочетания психических нарушений и генотипа 10/10 гена DAT, носители которого составляли 54,8%, и генотипа I/D гена 5-HTT, носителями которого составляли 61,3%.

В результате анализа генотипа 10/10 гена DAT была получена модель логистической регрессии с включением девяти личностных расстройств и симптомов. Было выявлено, что у обследуемых лиц, употребляющих наркотические средства, согласно полученным результатам исследования, у носителей генотипа 10/10 гена DAT увеличивается в 8 раз шанс развития АЛР (OR=8, $p<0,0005$, CI: 2,71—23,64); более чем в 8 раз — симптома нестабильности в межличностных взаимоотношениях, который является симптомом ПЛР (OR=8,67, $p=0,003$, CI: 2,85—42,45); в 8 раз — такого симптома, как эгоцентричность, с удовлетворением своих желаний ГЛР (OR=8,13, $p<0,0005$, CI: 4,02—42,07); более чем в 7 раз — симптома «Избегание выполнения обязанностей» ПАЛР (OR=7,69, $p=0,002$, CI: 2,07—28,52); в 5 раз — симптома «Отвергают советы окружающих с проеци-

рованием своих недостатков на критикующих» ПАЛР (OR=5,25, $p=0,003$, CI: 1,77—15,55). Пациенты с генотипом 10/10 гена DAT имеют в 5 раз ниже вероятность наличия в психическом статусе симптома «Ограниченное выражение аффекта» (OR=0,18, $p<0,001$, CI: 0,64—0,51). У носителей с генотипом 9/10 гена DAT более чем в 5 раз меньше отношение шансов иметь наследственность с наркологическими заболеваниями (OR=0,18, $p=0,018$, CI: 0,04—0,75); более чем в 5 раз гистрионическое ЛР (OR=0,12, $p=0,002$, CI: 0,03—0,45); более чем в 7 раз ПАЛР (OR=0,13, $p=0,002$, CI: 0,04—0,5); более чем в 6 раз симптом «Поиск от окружающих положительной оценки» ГЛР (OR=0,16, $p=0,001$, CI 0,05—0,5); в 6 раз — симптом «Реакция на критику чувствами ярости или стыда» НЛР (OR=0,15, $p=0,005$, CI: 0,04—0,57); в 4 раза перфекционизма ОКЛР (OR=0,23, $p=0,008$, CI: 0,08—0,68); более чем в 5 раз критерий «Нежелание вовлекаться в отношения с людьми вследствие очень низкой самооценки» ЛРИ (OR=0,18, $p=0,013$, CI: 0,04—0,7); в 8 раз критерий «В незаинтересованных видах деятельности совершают ошибки» ПАЛР (OR=0,12, $p=0,02$, CI: 0,03—0,45); в 9 раз — критерий «Саботируют попытки, старания других сделать что-то в производственном цикле» ПАЛР (OR=0,11, $p=0,003$, CI: 0,02—0,47).

Как видно из многофакторного анализа, у обследуемых с генотипом I/D гена HTT отношение шансов совершения общественно опасного деяния, за которое лицо было привлечено к уголовной ответственности и осуждено, повышено в 8 раз (OR=8, $p<0,0005$, CI: 2,71—23,64); в 4 раза диагностирование ГЛР (OR=4,6, $p=0,042$, CI: 1,06—20,07); в 3 раза критерия «Желание окружающих заставить данных людей предпринять определенные виды деятельности воспринимается как насилие» ПАЛР (OR=3,06, $p=0,042$, CI: 1,04—9,02); в 4 раза критерия «Неосновательно часто протестуют против предъявляемых к ним требований или просьб, считая их неадекватными» ПАЛР (OR=4,5, $p=0,031$, CI: 1,15—17,65). У носителей с генотипом I/D HTT в 6 раз ПЛР (OR=0,16, $p=0,0005$, CI: 0,04—0,37); более чем в 5 раз симптом «Паттерн нестабильных межличностных взаимоотношений» ПЛР (OR=0,18, $p=0,001$, CI: 0,06—0,51); более чем в 5 раз критерий «Чрезвычайная концентрированность на физической привлекательности» ГЛР (OR=0,18, $p=0,003$, CI: 0,06—0,56); в 5 раз симптом «Неадекватное, преувеличенное выражение эмоций с театральностью и самодраматизацией» ГЛР (OR=0,19, $p=0,013$, CI: 0,04—0,58); в 9 раз симптом «Очень эгоцентричны, не откладывают удовлетворение своих желаний» ГЛР (OR=0,11, $p=0,015$, CI: 0,02—0,67); более чем в 7 раз симптом «Убежденность в своей исключительнос-

ти» ($OR=0,13$, $p<0,0005$, $CI: 0,04—0,37$); более чем в 16 раз симптом «Чувство избранности, нерациональные ожидания особенно благоприятного отношения к себе» ($OR=0,06$, $p<0,0005$, $CI: 0,01—0,23$); в 5 раз симптом «Потребность в постоянном внимании и восхищении» НЛР ($OR=0,2$, $p=0,003$, $CI: 0,07—0,54$); более чем в 3 раза критерий «Сверхзанятость чувством зависти» НЛР ($OR=0,27$, $p=0,03$, $CI: 0,08—0,85$); более чем в 5 раз критерий «Ощущение опустошенности и беспомощности, упорный поиск источника поддержки в момент, когда текущие близкие отношения прерываются» ($OR=0,18$, $p=0,001$, $CI: 0,06—0,51$); в 8 раз — критерий «Без достаточных оснований критикуют, дискредитируют авторитетных людей» ($OR=0,12$, $p=0,002$, $CI: 0,03—0,47$).

Таким образом, оценивая отношение шансов вероятности развития ЛР, лица с генотипом 10/10 гена DAT имеют высокий шанс формирования антисоциального ЛР, нестабильных и интенсивных межличностных взаимоотношений, эгоцентричности, а также избегания выполнения различных обязанностей, неприятия советов для улучшения своей деятельности. Нет предрасположенности в эмоциональной сфере к ограниченности в эффектах, уплощенности. Наркотизирующиеся генотипа I/D гена HTR ID имеют предрасположенность к совершению противоправных действий, ГЛР, желание других заставить их работать воспринимают как насилие, неадекватно воспринимают требования или просьбы к ним. Влияние комбинаций определенных генотипов на возможность развития ЛР и их симптомов наркотическими средствами, ПЛР, нестабильность в межличностных взаимоотношениях, концентрированность на своей внешности, театральность в эмоциях, эгоцентричность, чувство избранности, потребность в постоянном восхищении, завистливость, неадекватной критике.

Существуют зарубежные публикации о связи ЛР с полиморфизмом гена переносчика дофамина DAT1 с агрессивным, криминальным поведением (Германия), причем рассматривается комбинация этих генотипов [8]. У обследуемых в нашей (русской) популяции присутствие генотипа 10/10 гена DAT сочетается с импульсивным поведением. Короткие аллели VNTR-полиморфизма коррелируют 5-HTT с низким уровнем серотонина и, соответственно, с импульсивностью, агрессией, эмоциональными нарушениями, склонностью к суицидальности в структуре ПЛР (Канада, Германия, Чили) [12] и присутствуют с высокой частотой у лиц с ОКЛР (США) [14]. По нашим данным, присутствие генотипа 10/10 гена HTR ассоциируется и с наличием в психическом статусе зависимого ЛР и ЛР избегания. В целом, результаты по ассоциациям рассматриваемых генов-кандидатов с ЛР особенно не отличаются от данных, полученных в других популяциях.

Заключение

Полученный нами в ходе исследования генетический и клинический материал позволяет сделать вывод, что психические нарушения и склонность к употреблению ПАВ с развитием зависимости от них взаимосвязаны и имеют общие патогенетические механизмы развития, так как формирование наркологического процесса происходит на фоне уже имеющихся психических расстройств. Как известно, структурные особенности ДНК генов определяют строение белка и соответственно его функционирование в организме. В нашем случае рассматривались гены-кандидаты нейромедиаторной системы, так как именно они кодируют белки, участвующие в нейромедиации в центральной нервной системе и соответственно, отвечающие за особенность ее функционирования как в норме, так и в патологическом состоянии. Возможно, эти генетические особенности нейромедиаторной системы у наших обследуемых проявляются в фенотипе симптомами психических расстройств, в том числе и поведенческих реакций (нарушения поведения), влечением употребить ПАВ с развитием психической и физической зависимости. Отчетливая связь криминогенности личности и наследственности с наркологическими заболеваниями у наркотизирующихся может свидетельствовать об общем патогенезе развития влечения к ПАВ и криминального поведения. Предполагаем, что социальная среда имеет значение как фактор, определяющий доступность к наркотическому средству.

Как итог вышесказанного предполагаем, что изученные варианты генотипов определяют качественные и количественные характеристики нейрхимических процессов, которые и обуславливают появление и развитие психических расстройств, а также влечение к наркотическим веществам с формированием психической и физической зависимости. Триггерами употребления и развития процесса наркотизации могут выступать особенности функционирования нейромедиаторной системы ЦНС, а также психические расстройства, которые, проводя наркотизацию, также могут быть инициированы генетическими особенностями ЦНС. В свою очередь, формирование наркотической зависимости оказывает патомодифицирующее влияние на наличие, клинику и течение психических нарушений, что создает «порочный круг».

Список литературы

1. Анохина И.П. Биологические механизмы предрасположенности от психоактивных веществ // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2007. — Т. 9, №1. — http://www.consilium-medicum.com/media/psycho/07_01/10.shtml
2. Бочков Н.П., Асанов А.Ю., Аксенова М.Г. и др. Генетические факторы в этиологии и патогенезе наркоманий (обзор литературы) // Наркология. — 2003. — №1. — С. 7—14.

3. Гареева А.Э., Юрьев Е.Б., Хуснутдинова Э.К. Анализ ассоциаций NcoI и TaqI A полиморфизма гена D₂-рецептора дофамина с опийной наркоманией // Журн. неврологии и психиатрии. — 2004. — Вып. 4. — С. 46—49.
4. Иванец Н.Н., Винникова М.А. Героиновая наркомания. — М.: Медпрактика, 2001. — 128 с.
5. Короленко Ц.П., Дмитриева Н.В. Личностные и диссоциативные расстройства: расширение границ диагностики и терапии. — Новосибирск: Изд-во НГПУ, 2006. — 448 с.
6. Минко А.И., Линский И.В. Наркология. — М.: Эксмо, 2004. — 736 с.
7. Фасхутдинова Г.Г., Гайсина Д.А., Куличкин С.С. и др. Молекулярно-генетические аспекты зависимости от психоактивных веществ // Медицинская генетика. — 2007. — №6. — С. 3—10.
8. Chen T.J., Blum K., Mathews D. et al. Are dopaminergic genes involved in a predisposition to pathological aggression? Hypothesizing the importance of «super normal controls» in psychiatric genetic research of complex behavioral disorders // Medikal Hypotheses. — 2005. — Vol. 65 (4). — P. 703—707.
9. Heils A., Teufel A., Petri S. et al. Allelic Variation of Human Serotonin Transporter Gene Expression // J. Neurochemistry. — 1996. — Vol. 66, №6. — P. 2621—2624.
10. Janicki P.K., Schuler G., Francis D. et al. A Genetic Association Study of the Functional A118G Polymorphism of the Human Opioid Receptor Gene in Patients with Acute and Chronic Pain // Anesth. Analg. — 2006. — Vol. 103. — P. 1011—1017.
11. Kang M., Palmatier M., Kidd K. Global Variation of a 40-bp VNTR in the 39-Untranslated Region of the Dopamine Transporter Gene (SLC6A3) // Biol. Psychiatry. — 1999. — №46. — P. 151—160.
12. Koch W., Schaaff N., Popperl G. et al. ADAM and SPECT in patients with borderline personality disorder and healthy control subjects // J. Psychiatry Neurosci. — 2007. — Vol. 32 (4). — P. 234—240.
13. Livesley W.J. Research trends and directions in the study of personality disorder // Psychiatr. Clin. North Am. — 2008. — Vol. 31 (3). — P. 545—559.
14. Perez M., Brown J.S., Vrshek-Schallhorn S. et al. Differentiation of obsessive-compulsive-, panic-, obsessive-compulsive personality-, and non-disordered individuals by variation in the promoter region of the serotonin transporter gene // Science Direct. — 2005. — Nov.
15. Saxon A.J., Oreskovich M.R. Genetic determinants of addiction to opioids and cocaine // Brkanac. Z. Harv. Rev. Psychiatry. — 2005. — Jul.—Aug. — Vol. 13 (4). — P. 218—232.
16. Walitza A., Scherag A., Renner T.J. et al. Transmission disequilibrium studies in early onset of obsessive-compulsive disorder for polymorphisms in genes of the dopaminergic system // J. of Neural Transmission. — 2008. — Vol. 115 (7). — P. 1071—1078.

PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF BRAIN NEUROMEDIATOR SYSTEM GENES SERIES POLYMORPHISMS ASSOCIATED WITH PERSONALITY DISORDERS AT NARCOTIZATION

CHEREPKOVA E.V.¹
BOKHAN N.A.²

Candidate of Medicine, major research worker, Institute of Internal Medicine SB, Novosibirsk M.D., Professor Deputy Director on scientific research of MHRI SB RAMSci, Professor of Psychiatry, Addiction Psychiatry and Psychotherapy Chair of SibSMU, Chief Addictologist of Tomsk Dr. of Medical Science, leading senior research worker, Institute of Internal Medicine SB, Novosibirsk

MITROFANOV I.M.¹

¹ Institute of Internal Medicine SB, Russia, 630117, Novosibirsk, Timakova av., 2, tel. 8383336651, fax: 8383336465, e-mail: medinfo@ngs.ru

² Mental Health Research institute SB RAMSci, Russia, 634014, Tomsk, Aleutskaya street, 4, MHRI SB RAMSci, tel.: (382-2) 72-43-79, fax: 3822724425, e-mail: redo@mail.tomsknet.ru

Predisposed to taking mentally active substances young people reveal the personality disorders symptomatology and inclination to criminal behaviour. Associations of genes polymorphisms DAT and HTT with specified mental disorders (if we go from phenotype to genotype) are presented. It is supposed that neuromediator system genetic peculiarities at narcotized persons are revealed in phenotype by mental disorders symptoms including behavioral responses (behavioral disorders), by attraction to take mentally active substance (MAS) with the development of mental and physical dependence. The clear connection of a personality criminality and heredity with narcological diseases at narcotized persons can indicate the general pathogenesis of the development of attraction to MAS and criminal behaviour. We suppose that social environment has meaning as a factor which determines the accessibility to drug substance.

Key words: psychoactive substances, personality disorders, criminal behavior, gene polymorphism