**Наследственная предрасположенность к злоупотреблению психоактивными веществами**

   О наличии генетической предрасположенности к злоупотреблению ПАВ (психоактивные вещества) свидетельствуют экспериментальные данные. Многочисленными исследованиями было показано, что различные животные (мыши, крысы, обезьяны, мини-свиньи) в условиях свободного доступа к алкоголю или наркотикам разделяются на три группы: с высоким уровнем добровольного потребления алкоголя или наркотиков, низким уровнем или полным отказом от добровольного потребления и умеренным потреблением ПАВ.
   Путем скрещивания животных с однородным уровнем потребления ПАВ удалось получить чистые генетические линии крыс и мышей с врожденной высокой или низкой мотивацией потребления алкоголя и наркотиков. Эти факты несомненно доказывают наличие генетического контроля склонности к потреблению ПАВ.
   Анализ и сопоставление результатов нейрохимических исследований позволяют сделать вывод о принципиальном единстве центральных механизмов зависимости от различных ПАВ. В связи с этим можно думать, что генетические механизмы предрасположенности могут быть также общими.
   Изложенное выше свидетельствует о необходимости разработки новой стратегии дифференцированной профилактики алкоголизма и наркомании, которая включает общие социально-психологические и воспитательно-образовательные программы для всего населения и специальные программы для лиц, особенно детей, с наследственной предрасположенностью к этим заболеваниям, которые могут включать в себя медико-биологические методы коррекции, в том числе и методы генной инженерии.   Однако для реализации этих предложений необходимо иметь надежные методы диагностики, в первую очередь "маркеры", для выявления лиц с наследственной биологической предрасположенностью к злоупотреблению психоактивными веществами, так как наличие наследственной отягощенности не означает высокий риск алкоголизма и наркомании для всех членов семьи.
   Влияние наркотиков и алкоголя на организм человека, его жизнедеятельность и функции проявляется в 3 различных направлениях.
    **Во-первых,**наркотики и алкоголь специфически влияют на определенные системы и структуры мозга, вызывая таким образом развитие синдрома зависимости. Именно этот синдром является ведущим, стержневым, в клинической картине наркологических заболеваний.
    **Во-вторых,**наркотики и алкоголь обладают токсическим воздействием практически на все внутренние органы и системы организма.
   Наконец, **в-третьих**, сегодня уже представляется несомненным влияние наркологической патологии родителей на потомство. Многочисленными исследованиями доказано, что у детей, родившихся от больных алкоголизмом или наркоманиями существенно повышен риск развития этих заболеваний. Кроме того, у большинства из них выступают те или иные характерологические и поведенческие расстройства: повышенная возбудимость, агрессивность, склонность к риску, развитию депрессивных состояний и т.д. Потребление наркотиков матерью в период беременности может стать причиной рождения ребенка со сформировавшейся наркотической зависимостью, а использование алкоголя – к развитию "алкогольного синдрома плода".
   Нейрофизиологические механизмы развития зависимости от наркотиков базируются в стволовых и лимбических структурах мозга, в тех его областях, где располагается так называемая система подкрепления. Эта система участвует в обеспечении регуляции эмоционального состояния, настроения, мотивационной сферы, психофизического тонуса, поведения человека в целом, его адаптации к окружающей среде. В свое время было показано, что если при вживлении в данные зоны мозга микроэлектродов животное получает возможность произвольно раздражать их электрическим током, то оно делает это безостановочно в течение длительного времени – вплоть до полного истощения. Несомненно, что ПАВ, обладающие наркогенным потенциалом, т.е. способные привести к развитию зависимости, также воздействуют химическим путем на указанную систему подкрепления, активируя ее и влияя на метаболизм нейромедиаторов.
   Результаты многочисленных исследований позволяют сделать заключение, что влияние алкоголя и наркотиков на нейрохимические процессы мозга являются основой развития синдрома зависимости. При этом следует отметить, что массивное воздействие наркотических препаратов приводит к дисфункции почти всех нейрохимических систем мозга, однако далеко не все из этих нарушений имеют связь с развитием синдрома зависимости. Изучение механизмов действия ПАВ, показало, что каждый из них имеет свой фармакологический спектр действия. Однако у всех веществ, способных вызвать синдром зависимости, имеется общее звено фармакологического действия – это характерное влияние на катехоламиновую (КА) нейромедиацию, в первую очередь на функции дофамина (ДА) в лимбических структурах мозга, в частности в системе подкрепления.
   Воздействие ПАВ приводит к интенсивному выбросу нейромедиаторов из группы КА, в том числе ДА из депо, а следовательно – к значительно более сильному возбуждению системы подкрепления. Такое возбуждение нередко сопровождается положительно окрашенными эмоциональными переживаниями. Свободные КА подвергаются действию ферментов метаболизма и быстро разрушаются. Повторные приемы наркотиков приводят к истощению запасов нейромедиаторов, что проявляется недостаточно выраженным возбуждением системы подкрепления при поступлении "нормального" импульса. Психофизически у человека это выражается падением настроения, ощущением вялости, слабости, переживаниями скуки, эмоционального дискомфорта, депрессивными симптомами. Прием ПАВ на этом фоне вновь вызывает дополнительное высвобождение нейромедиаторов из депо, что временно компенсирует их дефицит в синаптической щели и нормализует деятельность лимбических структур мозга. Этот процесс сопровождается субъективным ощущением улучшения состояния, эмоциональным и психическим возбуждением и т.д. Однако свободный ДА вновь быстро разрушается, что приводит к дальнейшему падению его содержания, ухудшению психоэмоционального состояния и, соответственно, к стремлению вновь использовать наркотик.
   Этот "порочный круг" лежит в основе формирования психической зависимости от алкоголя и наркотических препаратов. Описанные механизмы являются ведущими, но они сопровождаются и многими другими расстройствами функций мозга и поведения.
   При длительном употреблении алкоголя и наркотиков может развиться дефицит ДА, причем угрожающий жизнедеятельности организма. В качестве компенсации этого явления выступает усиленный синтез КА и подавление активности ферментов их метаболизма, в первую очередь моноаминоксидазы (МАО) и ДА-бета-гидроксилазы (ДБГ), контролирующий превращение ДА в норадреналин (НА). Таким образом, стимулируемый очередным приемом ПАВ выброс ДА и его ускоренное, избыточное разрушение сочетаются с компенсаторно-усиленным синтезом этих нейромедиаторов. Происходит формирование ускоренного кругооборота ДА. Теперь при прекращении приема наркотика, т.е. абстиненции, усиленное высвобождение КА из депо не происходит, но остается ускоренный их синтез. Вследствие изменения активности ферментов в биологических жидкостях и тканях (главным образом, в мозге) накапливается ДА. Именно этот процесс обусловливает развитие основных клинических признаков абстинентного синдрома: высокой тревожности, напряженности, возбуждения, подъема артериального давления, ускорения пульса, появления других вегетативных расстройств, нарушений сна, психотических состояний и т.п.
   Описанные выше изменения нейрохимических функций мозга вызывают формирование физической зависимости от ПАВ (И.П.Анохина и соавт., 1976; 1988; 1999).
   Учитывая, что изменения ДА-нейромедиации являются основным звеном формирования алкогольной и наркотической зависимости, есть основания думать, что именно в этой системе следует вести поиск маркеров врожденной предрасположенности к злоупотреблению ПАВ.
   Клинико-психологическое исследование наряду с другими отклонениями выявило следующие преморбидные расстройства у подростков из семей, отягощенных злоупотреблением ПАВ, которые, как правило, также встречались в анамнезе больных алкоголизмом и опийными наркоманиями:
   1. Патология раннего и позднего постнатального периода (гипервозбудимость, плаксивость, двигательное беспокойство, нарушение сна и др.) – 93%.
   2. Энурез – 30%.
   3. Симптомы минимальной мозговой дисфункции – 56%.
   4. Тяжелый пубертат – 46%.
   5. Эмоциональная нестабильность и склонность к депрессиям – 94%.
   6. Психический инфантилизм – 62%.
   7. Дефицит внимания – 70%.
   8. Поиск новизны и склонность к рискованному поведению – 62%.
   9. Склонность к антисоциальному поведению – 50%.
   10. Раннее начало курения и употребления алкоголя – 72%.
   В целом подростки из отягощенных алкоголизмом семей характеризуются более высоким уровнем напряженности и возбужденности. Они постоянно испытывают чувство неудовлетворенности. Снятие внутренней напряженности является одним из побудительных мотивов обращения к ПАВ.
   К числу нарушений, свойственных только больным с наследственными формами алкоголизма, относятся значительное снижение концентрации свободного ДА в плазме крови, тенденция к снижению содержания НА, что сопровождается резким снижением коэффициента ДА/НА, низкой концентрацией предшественника синтеза ДА-ДОФА и высоким уровнем продукта разрушения ДА диоксифенилуксусной кислоты – ДОФУК (рис. 1, 2).
   Наряду с данными изменениями у этих больных снижен показатель соотношения свободных и связанных форм ДА (рис. 3).
   У больных с наследственной отягощенностью алкоголизмом в период ремиссии была обнаружена также низкая активность ДБГ в крови (рис. 4).
   В моче здоровых подростков из семей отягощенных алкоголизмом отмечено резкое снижение концентрации свободных КА, в том числе ДА и их предшественника в цепи синтеза (ДОФА).
   Анализ этих данных позволяет заключить, что у больных алкоголизмом с семейной отягощенностью этим заболеванием, а также у их детей имеется системное нарушение функций ДА-системы. В первую очередь это – дефицит свободных форм ДА, который выполняет нейромедиаторные функции. Причиной этого дефицита, вероятно, является сниженный синтез ДА и усиленное его дезаминирование (низкая концентрация ДОФА и высокая – ДОФУК). С другой стороны, низкая активность ДБГ, которая выявляется даже в период ремиссии, свидетельствует о нарушении и других звеньев функционирования ДА-системы. Значительное снижение коэффициента ДА/НА (свободные формы) говорит о дисбалансе деятельности нейромедиаторных систем.
   Снижение коэффициента свободный ДА/конъюгированный ДА, возможно, свидетельствует о подавлении механизмов высвобождения этого нейромедиатора из депо.
   Соотношение деятельности периферических и центральных нейромедиаторных КА-процессов дискутируется. Однако, известно, что в области гипоталамуса периферические КА проникают в мозг. Кроме того, длительная алкогольная интоксикация повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера. Нами в экспериментах на животных неоднократно была показана параллельность изменений КА-нейромедиации в крови и гипоталамусе при длительной алкоголизации. Таким образом, можно предположить, что выявленные изменения деятельности ДА-системы у больных алкоголизмом с наследственной отягощенностью на периферии отражают нарушения ДА-нейромедиации в мозге, причем в первую очередь в лимбических структурах.
   Тот факт, что активность фермента ДБГ остается значительно сниженной у больных с наследственной отягощенностью в период длительной ремиссии, свидетельствует, что нарушения КА-нейромедиации у них скорее всего являются врожденными, генетически детерминированными.
   Данные литературы (Ю.Л.Арзуманов и соавт., 1981; Porjers и соавт., 1985) свидетельствуют, что надежным объективным показателем целого ряда функций мозга могут являться поздние волны вызванной электрической активности головного мозга человека. В первую очередь это относится к позднему положительному компоненту с латентным периодом около 300 мс (250–500 мс) – так называемой волне Р300, параметры которой определенным образом изменяются в соответствии со значимостью раздражителя и состоянием функций головного мозга, обеспечивающих состояние мотивационной сферы, мыслительных процессов, способность человека выделять существенные признаки предметов, явлений, уровень критичности мышления (табл. 1 и 2).
   У подростков из группы ВРЗА (высокий риск заболевания алкоголизмом) обнаружены редукция волны Р300, снижение амплитудных характеристик и увеличение ее скрытых периодов, свидетельствующее об ослаблении корковой активности мозга. Кроме того, у них обнаруживается большая выраженность выявленных изменений в правом полушарии.
   Анализ полученных в целом результатов позволяет сделать вывод о том, что сходство изменений параметров поздней волны Р300 вызванного потенциала коры мозга – ее редукция и большая выраженность нарушений в правом полушарии – больных с зависимостью от алкоголя и у подростков из группы высокого риска, т.е. имеющих отцов, больных алкоголизмом, но не употребляющих ПАВ, свидетельствует о генетической природе этих изменений волны Р300. Выявление указанных изменений у детей из группы ВРЗА указывает на то, что такие дети уже рождаются с дефектами функционирования мозга, выявляемыми по волне Р300. Это позволяет считать правомерным рассмотрение указанных изменений параметров волны Р300 в качестве маркеров предрасположенности к развитию зависимости от ПАВ.
   В настоящее время становится все более очевидным тот факт, что в основе предрасположенности к алкоголизму и наркоманиям лежат полигенные изменения. В течение последних десяти лет ведется активный направленный поиск генов, изменения в структуре которых могли бы коррелировать с повышенным риском развития заболевания. Стратегия этого поиска основана на ранее полученных результатах нейрохимических и психофармакологических исследований.
   В последние годы были клонированы и активно изучаются гены, кодирующие D1-, D3-, D4-, D5-подтипы ДА-рецепторов.
   Согласно современным данным сочетание определенных изменений в структуре генов, кодирующих D2-, D4- и D5-рецепторы, может лежать в основе формирования особенностей темперамента и поведения личности. Вероятно, для выявления генетических маркеров предрасположенности к алкоголизму нужно вести поиск комбинаций структурных особенностей генов. Мы предполагаем, что среди потенциальных кандидатов должны рассматриваться не только гены рецепторов, но и ферментов синтеза медиатора, а также гены, кодирующие транспортные белки.
   Одним из важнейших функциональных белков ДА-системы является ДА-транспортный белок (DAT), который отвечает за обратный захват медиатора пресинаптической терминалью. Ген, кодирующий человеческий DAT, был впервые клонирован в 1992 г. Особое внимание исследователей привлек 40-нуклеотидный повтор в нетранслируемой области гена. Число таких повторов может колебаться от 3 до 11.
   В наших исследованиях частоты аллелей А1 и В1 в гене ДА-рецептора 2-го типа (DRD2) были 0,393 и 0,191 среди алкоголиков и 0,204 и 0,138 среди здоровых контрольных индивидов. Эти различия статистически значимы для аллеля А1 (c 2= 3,45, р < 0,001).
   Было также отмечено, что частота аллеля А1 имела статистически значимые различия при сравнении больных с позитивной и негативной семейной историей алкоголизма (0,250) [c 2= 3,33; p < 0,001]. Различия в частотах аллеля В1 между тремя изучаемыми группами не были статистически значимы.
   Частота генотипов A1/A1 и B1/B1 была выше среди алкоголиков с семейной отягощенностью (0,208 и 0,125 соответственно), чем у алкоголиков из благополучных семей (0,111 и 0,056 соответственно). Для обоих генотипов различия между частотами у больных с позитивной семейной историей не имели статистически значимых различий при сравнении с алкоголиками с негативной семейной историей (c 2= 0,92; p < 0,05 и c 2= 0,71; p < 0,05 соответственно). Аллель DRD4\* 7R был найден значительно чаще у алкоголиков с позитивной (0,292), чем с негативной семейной историей (0,056) [c 2= 3,42; p < 0,001] (табл. 3).
   Таким образом, частота встречаемости аллеля А1 была значительно выше у алкоголиков с позитивной семейной историей алкоголизма по сравнению с алкоголиками с негативной семейной историей (c 2= 3,33; p < 0,001). Частоты аллелей Taq1 "B" системы в гене DRD2 и гена DRD4 не отличались у больных алкоголизмом в целом от контрольных индивидов. Тем не менее аллель гена DRD4, содержащий семь тандемных повторов, значительно более часто встречался среди больных алкоголизмом с наследственной отягощенностью по сравнению с пациентами с негативной алкогольной семейной историей (c 2= 3,42; p < 0,01).
   Был исследован также полиморфизм гена DAT у больных алкоголизмом с семейной отягощенностью и без нее. Как у лиц с алкогольной зависимостью, так и у контрольных субъектов наиболее часто представлен гомозиготный вариант с аллелями с десятикратным повтором (10/10), реже встречается гетерозиготный вариант 9/10. Результаты исследования представлены в табл. 4.
   Из табл. 4 видно, что у больных алкоголизмом с семейной отягощенностью генотип 9/10 представлен в 41,3% популяции по сравнению с 24,5% случаев в контрольной группе и 28% у больных без наследственного отягощения. В то же время снижается число генотипов 10/10 до 50%.
   Таким образом, как показывают исследования, аллель А1 DRD2, а также особенно частота аллеля DRD4\*7R и гетерозиготного генотипа 9/10 DAT значительно превалировали среди больных алкоголизмом с семейной отягощенностью по сравнению с больными с негативной семейной историей.
   Интересно, что в литературе также имеются сведения о связи структурных особенностей генов DRD2 и DRD4 с зависимостью от кокаина и опиатов, что еще раз подтверждает общность биологических механизмов предрасположенности к злоупотреблению различными ПАВ (M.Kotler и соавт., 1997; Е.Noble и соавт., 1998).
   Таким образом, результаты нейрохимических исследований свидетельствуют о недостаточности и качественных сдвигах функции ДА-системы, а молекулярно-генетические исследования – о дефекте генетической регуляции рецепторного звена и механизма обратного захвата нейромедиаторов в этой системе у больных с наследственной предрасположенностью к алкоголизму.
   Учитывая сведения литературы о наличии таких же структурных особенностей генов DRD2- и DRD4-рецепторов и у лиц с опийной и кокаиновой зависимостью, а также экспериментальные данные об идентичности отклонений функций ДА-нейромедиаторной системы у животных с предрасположенностью к потреблению алкоголя или наркотиков, можно сделать вывод о единстве биологических механизмов предрасположенности к потреблению различных ПАВ, конкретный выбор которых субъектом, очевидно, определяется рядом других обстоятельств. Изложенные данные свидетельствуют также о ведущей роли индивидуальных структурных и функциональных особенностей ДА нейромедиаторной системы в предрасположенности к злоупотреблению ПАВ.
   Как упоминалось выше, зависимость от ПАВ и индивидуальная предрасположенность к злоупотреблению ПАВ, несомненно, имеют полигенную природу.
   Если останавливаться только на ДА-нейромедиаторной системе, то в основе дефицита ее функций в лимбических отделах мозга могут быть замедленный синтез ДА, ускоренное его разрушение, активация обратного захвата ДА, низкая чувствительность и малая плотность ДА-рецепторов, неадекватный ответ аденилатциклазы на нейромедиаторы и др. Каждый из этих процессов регулируется специфическим геном. Таким образом, только на уровне регуляции функции ДА-системы речь может идти о полигенной патологии. Считая, что основным звеном предрасположенности к злоупотреблению ПАВ является дефицит ДА-нейромедиации в лимбических отделах мозга, мы совершенно не исключаем при этом роли и других нейрохимических систем – серотониновой, ГАМК, опиатной, ферментов метаболизма этанола и др., что еще больше расширяет возможность участия и других генов.
   Из сказанного следует, что не может существовать единственного маркера для диагностики предрасположенности к злоупотреблению ПАВ – это всегда комплекс маркеров, причем состав его может варьировать у различных субъектов.
   На основании проведенных исследований предлагаются следующие маркеры для диагностики индивидуальной предрасположенности к злоупотреблению ПАВ:
   1. Наличие 2 кровных родственников или более, страдающих алкоголизмом или наркоманиями.
   2. Синдром минимальной мозговой дисфункции в детстве.
   3. Эмоциональная нестабильность, повышенная возбудимость, склонность к депрессиям.
   4. Трудный пубертат с преобладанием психического инфантилизма.
   5. Дефицит внимания.
   6. Раннее курение и злоупотребление алкоголем.
   7. Чувство неудовлетворенности, постоянный поиск новизны.
   8. Низкая амплитуда или отсутствие волны Р300 в вызванном слуховом корковом электрическом потенциале.
   9. Низкая концентрация в моче и крови ДА, чему, как правило, сопутствует низкий уровень ДОФА и высокое содержание ДОФУК.
   10. Низкая активность ДА-бета-гидроксилазы.
   11. Повышенная частота встречаемости аллеля А1 гена DRD2 (А1/А2 > 1) и гетерозиготного генотипа 9/10 ДАТ
   (> 35%).
   12. Выявление участка семи тандемных повторов в гене DRD4.
   Наличие более пяти из этих признаков (среди которых должно быть не менее 2–3 биологических) дает основание отнести обследуемого субъекта к группе высокого биологического риска в отношении алкогольной и наркотической зависимости.

Литература

1. Анохина И.П. Патогенез, клиника и лечение алкоголизма. М., 1976; 15-9.
2. Анохина И.П., Векшина И.Л., Кузнецова М.Н. и др. Физиологич. журн. 1992; 12: 30-8.
3. Анохина И.П. Вестн. АМН СССР. 71988; 3: 21-8.
4. Анохина И.П., Векшина Н.Л., Веретинская А.Г. Ж. Невропат. и психиатр. С.С.Корсакова. 1997; 97 (12): 83-8.
5. Анохина И.П. Ж. Психиатр. и психофармакол. 1999; 3: 14-5.