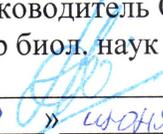


Министерство образования и науки Российской Федерации
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ (НИ ТГУ)
Институт биологии, экологии, почвоведения, сельского и лесного хозяйства
Кафедра цитологии и генетики

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ В ГЭК
Руководитель ООП
д-р биол. наук

 Д.С. Воробьев
« 9 » июня 2018 г.

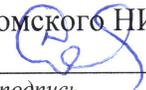
ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА БАКАЛАВРА

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЕВОЙ И ОБОНЯТЕЛЬНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ У ЛИЦ С ЗАВИСИМОСТЬЮ ОТ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

по основной образовательной программе подготовки бакалавров
направление подготовки 06.03.01 – Биология

Хачева Тамара Вадимовна

Руководитель ВКР
канд. мед. наук
научный сотрудник
лаборатории клинической
психонейроиммунологии
и нейробиологии
НИИ Психического здоровья
Томского НИМЦ

 Д.Н. Савочкина
подпись
« 05 » июня 2018 г.

Автор работы
студент группы № 01401
 Т.В. Хачева
подпись

Подпись  Савочкиной  заверяю
Начальник отдела кадров НИИ психического здоровья
Е.А. Фролова « 05 » 06 2018 г.


Томск-2018

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	7
1.1 Изученность проблемы зависимости от психоактивных веществ	7
1.2 Патогенез зависимости от психоактивных веществ	9
1.3 Этапы формирования зависимости от психоактивных веществ	12
1.4 Обонятельный рецептор OR7D4 у лиц с аддиктивной патологией	14
1.5 Болевой рецептор SCN9A у лиц с аддиктивной патологией	15
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	17
2.1 Материал исследования	17
2.2 Выделение ДНК	18
2.3 Определение полиморфных вариантов методом ПЦР в режиме реального времени	19
2.4 Ольфактометрическое обследование	20
2.5 Тензоалгометрическое обследование	21
2.6 Статистическая обработка результатов	22
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ	23
ВЫВОДЫ	32
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	33

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ПАВ – психоактивные вещества

РФ – Российская Федерация

ЦНС – центральная нервная система

НА – норадреналин

КА – катехоламин

ДА – дофамин

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ПЦР – полимеразная цепная реакция

Nav1.7 – (Nerve Action Potential) потенциал действия нерва 1.7

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время зависимость от психоактивных веществ как хроническое, рецидивирующее, мультифакториальное заболевание головного мозга с существенной генетической компонентой, является одной из самых распространённых проблем, как в здравоохранении, так и в психиатрии (Кибитов А. О., 2017).

Наиболее сложной по последствиям признана зависимость от алкогольных и наркотических веществ. Проблема употребления психоактивных веществ является актуальной социальной проблемой. В статистическом сборнике деятельности наркологических служб РФ указывается, что число больных алкоголизмом и алкогольными психозами в 2013 году составило один миллион восемьсот пятьдесят две тысячи, что составляет примерно 1,3% населения РФ (Кошкина Е.А. и др., 2013).

Наркомания ведет к быстрому истощению психических и физических сил человека, глубокой инвалидности. Употребление наркотиков, даже эпизодическое, оказывает губительное воздействие на организм и может привести к тяжелому заболеванию.

Актуальность изучения патогенетических механизмов аддиктивных расстройств и выявления факторов предрасположенности к ним определяется неуклонным ростом распространенности этой патологии и тяжестью ее последствий (Ветлугина Т. П. и др., 2006; Гамалея Н. Б., 2008).

Выявление базовых универсальных механизмов этиологии и патогенеза с учетом генетического влияния необходимо для разработки эффективных и персонализированных подходов к профилактике и лечению наркологических заболеваний. В результате многолетних и подробных генетических исследований, установленным фактом является наличие генетически детерминированных механизмов биологической предрасположенности к употреблению психоактивных веществ и развитию синдрома зависимости от

них (Анохина И.П., 2006). Это позволяет рассматривать заболевания в рамках большого класса многофакторных болезней с наследственной предрасположенностью. С генетической точки зрения все виды зависимости от психоактивных веществ представляют собой единое заболевание, а наследственная передача риска их развития лишена специфичности (Кибитов А. О., 2017).

Общеизвестными фактами являются сдвиги иммунологических показателей у больных с аддиктивными расстройствами, что объясняется как нейромедиаторными и нейрофизиологическими изменениями, так и прямым действием психоактивных веществ на иммунно-компетентные клетки (Батухтина Е. И. и др., 2009).

Сенсорные показатели являются важным показателем психического здоровья. Ранее было показано, что особенности сенсорного восприятия могут быть факторами риска формирования аддиктивного поведения. Лица, склонные к формированию зависимости от психоактивных веществ иначе реагируют на определенные одоранты. В НИИ психического здоровья Томского НИМЦ было показано, что зависимые от ПАВ лица имеют аверсивную реакцию на мужской феромон – андростенон (Батухтина Е.И. и др., 2014).

Таким образом, изучение генетического полиморфного варианта гена обонятельного рецептора андростенона (OR7D4) и выявление его взаимосвязи с эмоциональной реакцией на данный одорант, необходимо для обнаружения возможной предрасположенности лиц к зависимости от психоактивных веществ.

Сопряженность регуляции иммунной и болевой чувствительности показана в клинических и экспериментальных исследованиях (Бохан Н. А., 2015; Невидимова Т. И., 2015).

Многие современные исследования доказывают, что аддиктивное поведение напрямую связано с изменением болевой чувствительности и

потребление опиоидов, в течение продолжительного времени, приводит к повышению болевой чувствительности (Савочкина Д.Н. и др, 2015).

Исходя из вышесказанного, фенотипические особенности восприятия боли так же могут быть факторами влияния на предрасположенность к формированию зависимости от психоактивных веществ. Исследование полиморфного варианта rs6746030 гена болевого рецептора SCN9A поможет определить его роль и влияние на предрасположенность к зависимости от психоактивных веществ.

Цель исследования: установить особенности ноцицепции и ольфактации у лиц с аддиктивной патологией.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности болевой и обонятельной чувствительности у лиц с зависимостью от психоактивных веществ.
2. Исследовать полиморфизм гена болевого рецептора SCN9A (rs6746030) у лиц с аддиктивным поведением.
3. Исследовать полиморфизмы гена обонятельного рецептора OR7D4 (rs61729907, rs8109935) у пациентов аддиктивными расстройствами.
4. Выявить взаимосвязь фенотипических и генотипических особенностей ноцицепции и ольфактации у лиц с аддиктивными расстройствами.

Работа выполнена на базе НИИ психического здоровья Томского НИМЦ под руководством кандидата медицинских наук, научного сотрудника лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии Савочкиной Дарьи Николаевны.

ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Изученность проблемы зависимости от психоактивных веществ

Наркомания - это резко выраженное болезненное влечение и привыкание человека к наркотическим веществам. Влечение к наркотику развивается довольно быстро. Для возникновения пристрастия может быть достаточно самого непродолжительного времени приема небольших доз наркотического вещества. В малых дозах наркотики вызывают так называемую эйфорию - ложное ощущение веселья, благодушия, приятного успокоения; в больших количествах - состояние выраженного опьянения, оглушенности, наркотический сон и даже острое отравление со смертельным исходом.

На данный момент актуальной общественной проблемой является проблема аддиктивного (зависимого) поведения (Кошкина Е. А. и др., 2013). Под аддиктивным поведением понимается девиантное, отклоняющееся поведение, заключающееся в уходе от реальности с помощью изменения психического состояния (Егоров А. Ю., 2007; Барцалкина В. В., 2010).

В 2013 году зарегистрировано триста двадцать пять тысяч больных наркоманией. Из них за первичной наркологической помощью обратились восемнадцать тысяч человек. Общее число больных наркоманией (лица с зависимостью от наркотических веществ в лёгкой форме и лица, с тяжёлыми формами зависимости, например, с пристрастием к героину) составило пятьсот тридцать две тысячи человек (Кошкина Е.А. и др., 2013). Возраст начинающих «наркоманов» неуклонно снижается. Сегодня некоторые ученые называют началом наркозависимости возраст 14 лет (Кубышко Л. В., 2014).

Анализ результатов нейрохимических исследований позволяет 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 (Иванец Н. Н., 2008).

Влияние наркотических веществ и алкоголя на организм человека, его жизнедеятельность и функции проявляется в трёх различных направлениях.

Во-первых, наркотические вещества и алкоголь специфически влияют на определённые 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 почти на все внутренние органы и системы организма.

В-третьих, наркологическая патология родителей негативно влияет на их будущее потомство. У детей, чьи родители зависимы от ПАВ, существенно повышен риск алкоголизма и наркоманий.

Кроме того, у большинства отмечаются те или иные характерологические и поведенческие расстройства: повышенная возбудимость, агрессивность, склонность к риску, к развитию депрессивных состояний и т. д. Потребление наркотических веществ матерью в период беременности может стать причиной рождения ребёнка со сформировавшейся наркологической зависимостью (Анохина И. П., 2000)

Стоит также отметить, что психоактивные вещества влияют на лимбические структуры мозга, изменяя нейрофизиологические механизмы. Система подкрепления участвует в обеспечении регуляции эмоционального состояния, мотивационной сферы, психофизического тонуса, поведения человека в целом, его адаптации к окружающей среде. ПАВ, обладающие наркогенным потенциалом, т. е. способные вызвать зависимость, воздействуют химическим путем на указанную систему подкрепления, активируя ее и влияя на метаболизм нейромедиаторов (Анохина И. П., 2002).

1.2 Патогенез зависимости от психоактивных веществ

Не существует конкретных теорий генеза для каждой конкретной зависимости. Поэтому понятна сложность выработки удовлетворительной модели их генеза.

Однократное употребление этилового спирта вызывает усиленный выброс норадреналина (НА) и дофамина (ДА) из пресинаптических терминалей. При длительном потреблении алкоголя происходит постоянный усиленный расход катехоламинов (КА), вследствие чего в мозге формируется дефицит медиаторов данной группы. Это обуславливает соответствующие субъективные ощущения: подавленное настроение, снижение активности, работоспособности и т. д. Прием на этом фоне умеренной дозы этанола вызывает выброс КА, временно нормализуя эффективную концентрацию нейромедиаторов в синаптической щели и купируя описанное выше состояние. Однако это улучшение кратковременно, так как высвобожденные из пресинаптической области КА быстро разрушаются, и абсолютное содержание их еще более снижается. Эти механизмы, по предположению исследователей, лежат в основе психической зависимости от алкоголя: больной ощущает на фоне действия этанола «нормализацию» состояния, что заставляет его прибегать к приему спиртных напитков вновь и вновь (Лелевич С. В., 2011).

Для морфина ключевым этапом фармакологического действия является высокоспецифичный процесс активации опиатных рецепторов. Большинство широко применяемых опиатных анальгетиков оказывают выраженное болеутоляющее действие благодаря агонизму (возбуждающему действию) по отношению к μ -рецепторам, а часть синтетических опиоидов – за счет преимущественного возбуждения κ -опиатных рецепторов (Jaffe J., et al 1985; Gharagozlou P. et al, 2006). Недавно обнаружены так называемые орфанрецепторы (опиатоподобные). Эти рецепторы имеют меньший аффинитет к морфину, чем остальные типы опиатных рецепторов; для них

еще не найдено эндогенного лиганда, неизвестны перспективы применения агонистов или антагонистов (Пчелинцев М. В., 2012).

Джордж Куб и Флойд Блум смогли показать, что ряд отделов мозга принимают участие в подкреплении действия наркотиков. Причем это справедливо как для опиатов, так и для алкоголя и психостимуляторов (Koob G. F., Bloom F. E., 1988). В стволовом отделе мозга имеется область, которая называется «система вознаграждения или система внутреннего подкрепления», участвующая в регуляции мотиваций и эмоционального состояния. Система вознаграждения наряду с системой наказаний играет основную роль в механизмах закрепления поведения. Истощение запасов медиаторов в значительной степени могут послужить основой для психологической, психической зависимости от алкоголя. Когда включается усиленный синтез катехоламинов, начинается формирование физической зависимости, абстинентного синдрома — беспокойство, бессонница, возбуждение, вегетативные расстройства, подъем артериального давления и др. (Koob G. F., Bloom F. E., 1988).

Учитывается фактор уязвимости людей, основанный на генетически обусловленной предрасположенности в 50% случаев алкоголизма обнаружена его связь с положительным семейным анамнезом. Существует генетическое разнообразие нейрофизиологических механизмов и различия изоферментов индивидуумов, чем можно объяснить неодинаковую степень восприимчивости отдельных лиц и этнических групп к злоупотреблению определенными наркотическими веществами. О наличии генетической предрасположенности к злоупотреблению ПАВ 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 (Анохина И. П., 2001).

Путем скрещивания животных с одинаковым уровнем потребления ПАВ исследователям 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 нейрхимических 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 (Анохина И. П., 2001).

Психологические факторы развития аддиктивного поведения включают когниции (убеждения и ожидания) индивидуума, эмоциональные состояния (к примеру, депрессивное или тревожное), а также личностные черты и поведение (к примеру, агрессивное, рискованное, застенчивое). Скрытый комплекс неполноценности находит свое отражение в частых сменах настроения, неуверенности, избегания ситуаций, в которых их способности могут быть объективно проверенными. Отсутствие таких позитивных адаптивных навыков, как развитые коммуникационные навыки или навыки разрешения проблем повышает риск развития зависимости от алкоголя или других веществ (Короленко Ц. П., 1990). Отвлечение от сомнений и переживаний в трудных ситуациях периодически необходимо всем, но в случае аддиктивного поведения оно становится стилем жизни, в процессе которого человек оказывается в ловушке постоянного ухода от реальной действительности. (Короленко Ц. П., 1991).

Установлено, что влияние среды проживания и наличие доступа к наркотическим веществам предрасполагают людей к злоупотреблению наркотиками. К факторам, оказывающим влияние на злоупотребление наркотическими веществами, относятся этническая среда, культура, пол, возраст, род деятельности, социальное положение, субкультура и религия. В литературе описано, что недостаточность психологического пространства личности связана с поведением родителей. При жестком, агрессивном,

директивном поведении родителей происходит нарушение формирования психологических границ личности (Нартова-Бочавер С. К., 2005; Иркин Д. Б., Шевеленкова Т. Д., 2011). Например, стремление к приёму высокотоксичных веществ возникает обычно в подростковом возрасте из любопытства и носит коллективный характер. Нередко эти вещества употребляются и детьми (Короленко Ц. П., 1990). Влияние социализации – влияние социальной среды и семьи непосредственно сказывается на факторах риска развития зависимости. Доступность наркотиков всегда являлась основной предпосылкой для возникновения болезненного влечения к ним. Личностные факторы - антисоциальное личностное расстройство, гиперактивность и импульсивность.

Проблемы, вызванные употреблением психоактивных веществ, являются результатом сложного взаимодействия биологических, психологических и социальных факторов, на которые, в свою очередь, влияет характер употребления психоактивных веществ индивидуумом.

1.3 Этапы формирования зависимости от психоактивных веществ

В основе зависимости от психоактивных веществ лежит влияние интоксикации на дофаминергическую систему в стволе головного мозга. Именно в этой структуре ЦНС локализуется так называемая система «подкрепления», занимающая центральное место в нейрохимических механизмах формирования алкоголизма и наркоманий (Лелевич С. В., 2011).

Исток формирования аддиктивного поведения – событие или череда событий, негативно влияющие на эмоциональный фон.

1. Исходная точка – события, в результате которых происходит употребление психоактивных веществ, впервые. В результате употребляющий испытывает переживание интенсивного острого изменения психического состояния в виде повышенного настроения, чувства радости, экстаза, необычного подъема, ощущение драматизма, риска в связи с определенными действиями (прием вещества, изменяющего психическое

состояние, переживание в связи с ситуацией риска в азартной игре, чувство необычного волнения при знакомстве с какой-либо коллекцией и др.) и фиксация в сознании этой связи.

2. Следующий этап аддиктивного поведения характеризуется формированием определенной последовательности прибегания к средствам аддикции, за неимением желания поиска альтернативного решения. Устанавливается определенная частота реализации аддиктивного поведения. Прослеживается корреляция ритма аддикции с жизненными затруднениями, и чем ниже порог переносимости фрустраций, тем быстрее ритм.

3. На третьем этапе аддиктивный ритм становится «стереотипным», «интегральной частью личности» (Короленко Ц. П., 1990). Аддикты становятся невосприимчивыми к критике и разубеждению даже от своих близких, на уровне здравого смысла.

4. Четвертый этап – полная доминация аддиктивного поведения. Происходит полное погружение в аддиктивный процесс. Зависимый окончательно отчуждается и изолирует себя от общества.

5. Пятый этап - катастрофический. Аддиктивное поведение разрушает и психологические, и биологические процессы. Особенно тяжелые последствия развиваются у лиц с наркотической зависимостью: интоксикация наркотиками поражает органы и системы органов в целом, вызывает истощение всех жизненно важных ресурсов. Нефармакологические аддикции также нарушают физическое состояние в связи с вызыванием постоянного стресса, что влечет за собой заболевания сердечно – сосудистой и нервной систем. (Короленко Ц. П., 1990).

Поскольку аддиктивная реализация уже не приносит прежнего удовлетворения и не происходит желаемого изменения настроения, состояние аддикта в целом отличается апатией, угнетенностью и подавленностью. Прежнее доаддиктивное «Я» разрушено, возврат к нему невозможен, с такими людьми почти не удается наладить эмоциональный контакт. Наступает период общего кризиса, духовного опустошения, что в

значительной мере может осложнить коррекцию или сделать ее полностью бессильной.

1.4 Обонятельный рецептор OR7D4 у лиц с аддиктивной патологией

При аддиктивных расстройствах отмечается важность условно-рефлекторных реакций с ольфакторным подкреплением. Под ольфакторным подкреплением понимается возможность индивида диагностировать реальность на основе обонятельных впечатлений – запаха (Зубанова Л. И., 2016). Обонятельная чувствительность человека чрезвычайно вариабельна. Одно из проявлений этой вариабельности – специфическая anosmia, т.е. избирательное снижение или полная потеря обонятельной чувствительности по отношению к отдельным запаховым веществам. По разным оценкам от 30 до 50 % людей не детектируют запах летучего стероида андростенона, наиболее классически известного мужского феромона, производного тестостерона (Ключникова М. А., 2013). Обонятельные нарушения могут быть связаны с иммунологическими сдвигами, о чем свидетельствуют клинические, молекулярно-генетические и экспериментальные исследования. (Невидимова Т. И., 2016).

В настоящее время установленным фактом является наличие генетически детерминированных механизмов биологической предрасположенности лиц к употреблению ПАВ (Анохина И. П., 2008).

Изменение способности к распознаванию запахов в комбинации с клиническими и биологическими факторами может быть предиктором когнитивных и поведенческих расстройств. Возможно использование ольфакторных характеристик в прогностических моделях зависимости от ПАВ (Бохан Н. А., 2016).

Предрасположенность к формированию синдрома зависимости от ПАВ наиболее вероятно контролируют гены, контролирующие дофаминовую нейромедиацию. Так же в процесс возникновения зависимости вовлекаются и другие нейрохимические образования мозга, такие как серотониновые,

опиатные, ГАМКергические (Tzschenke T.M. et al, 2001). Обонятельный рецептор OR7D4 селективно активируется андростеноном. С помощью секвенирования гена, кодирующего OR7D4 были выявлены полиморфные варианты данного гена. Два наиболее часто встречающихся аллельных варианта были охарактеризованы (Keller A. et al, 2007). Обследованным женщинам и мужчинам с нормальной обонятельной чувствительностью с аллельным (более распространённым) вариантом RT/RT запах андростенона был неприятен, а лицам с аллельным полиморфным вариантом RT/WM или WM/WM не восприняли запах феромона как неприятный, поскольку менее чувствительны к нему (Батухтина Е.И., 2014).

Также был найден полиморфный вариант rs8109935 гена обонятельного рецептора OR7D4 который вызывает реакцию на одорант и ассоциирован с состоянием тревоги и депрессии (Sookoian S. et al, 2011). Потому как он является полиморфизмом гена обонятельного рецептора OR7D4 его исследование также поможет при изучении патогенетических механизмов зависимости от ПАВ.

1.5 Болевой рецептор SCN9A у лиц с аддиктивной патологией

Ген болевого рецептора SCN9A кодирует субъединицу IV-α типа натриевого канала с напряжением (Nav1.7) и преимущественно экспрессируется в нейронах ганглиальных дорсальных корешков и симпатических ганглиозных нейронах. Некоторые недавние генетические исследования выявили мутации в SCN9A в качестве вклада в три болевых нарушения: первичная эритромальгия, пароксизмальное расстройство крайней боли и врожденное безразличие к боли (Guangyou Duan M. S. et al, 2013). Инактивирующие мутации вызывают полное отсутствие боли, тогда как активирующие мутации вызывают сильную боль при эпизодической пароксизмальной тревожности и первичной эритромальгии (Reimann et al, 2010). Эти расстройства характеризуются различными болевыми фенотипами, начиная от полного отсутствия боли до крайней

чувствительности к боли. Исследования показали, что люди с мутациями в SCN9A развивают частичную потерю ощущения боли. Восприятие боли у этих людей колеблется между полным отсутствием боли и нормальной чувствительностью к боли (Guangyou Duan M. S. et al, 2013).

Однонуклеотидный полиморфизм rs6746030 тесно связан с восприятием боли. Значительная ассоциация полиморфного варианта была обнаружена между оценкой боли и rs6746030; аллель был связан с увеличением количества боли по сравнению с нормальным вариантом. Два аллеля rs6746030 изменяют кодирующую последовательность натриевого канала Nav1.7. Аллель А увеличивает активность натриевого канала. Аллель А rs6746030 был связан с измененным порогом боли и эффектом, опосредованным через активацию С-комплемента. В исследовании, проведенном Рейманном и коллегами (Reimann et al, 2010) был сделан вывод о том, что люди испытывают различное количество боли, на ноцицептивный стимул, в зависимости от своего генотипа SCN9A rs6746030 (Reimann et al, 2010).

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Материал исследования

Материал предоставлен сотрудниками НИИ психического здоровья, ОГБУЗ «Томский областной наркологический диспансер», наркологические диспансеры городов Сибирского федерального округа (Кемерово, Юрга). Группа условного контроля сформирована из условно здоровых лиц и лиц группы риска г. Томска (студенты высших и средних учебных заведений города Томска).

Исследование проводилось с соблюдением принципов Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации. На участие в исследовании от каждого взрослого пациента и добровольца было получено письменное информированное согласие, от подростков (пациенты и добровольцы) – согласие родителей или опекунов.

Для изучения полиморфизмов rs61729907 и rs8109935 гена обонятельного рецептора OR7D4 была обследована группа лиц мужского пола. Было обследовано 225 человек: 61 условно здоровый человек (контрольная группа лиц, употребляющих психоактивные вещества (ПАВ) случайным образом, либо не употребляющие), 164 наркологических пациента – лица с психическими и поведенческими расстройствами вследствие употребления психоактивных веществ – F1x.2 по МКБ-10 (синдром зависимости, согласно международной классификации болезней пересмотра МКБ-10: зависимые от ПАВ). В эту группу включались лица, употреблявшие каннабиноиды, опиоиды и с сочетанным употреблением нескольких ПАВ. Большую часть зависимых от ПАВ (более 70%) составили лица с синдромом зависимости от опиоидов.

Оценка аттрактивности/аверсивности мужского феромона андростенона проводилась в группах у лиц мужского (n=181) и женского

(n=77) пола. Исследование обонятельной чувствительности к андростенону проводили в трех группах:

- группа лиц с зависимостью от психоактивных веществ
- группа лиц с эпизодическим употреблением психоактивных веществ
- группа условно здоровых лиц.

Для изучения полиморфного варианта rs6746030 гена болевого рецептора SCN9A, обследование проведено у 129 испытуемых обоего пола (средний возраст $23,4 \pm 6,4$ года). Обследованные были разделены на группы:

- группа лиц с зависимостью от психоактивных веществ (n=50) (26 мужчин и 24 женщины)
- группа лиц с эпизодическим употреблением психоактивных веществ, согласно классификации Э.Е. Бехтеля (группа риска) (n=29) (14 мужчин и 15 женщин)
- группа условно здоровых лиц (контрольная группа) (n=50) (32 мужчины и 18 женщин).

Клиническая верификация осуществлялась психиатрами-наркологами в соответствии с МКБ-10, диагноз квалифицировался как «Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ» (шифр F1): употребление с вредными последствиями (F1x.1) и синдром зависимости (F1x.2). Среди диагнозов, выставленных по МКБ-10, у 80% пациентов наблюдались психические и поведенческие расстройства, связанные с употреблением опиоидов (F11.1, F11.2).

2.2 Выделение ДНК

В качестве материала для исследования была использована венозная кровь. Венозную кровь брали из локтевой вены в период с 8.00 до 9.00 натощак в пробирки фирмы BD Vacutainer с антикоагулянтом ЭДТА. Полученную кровь использовали для выделения ДНК из лейкоцитов

стандартным фенол-хлороформным микрометодом (Великов В. А., 2013). Обязательным условием являлась предварительная заморозка крови.

Состав растворов:

I. SLR

10 мл 2М TRIS (pH 7.6)

10 мл 1М MgCl₂

6,6 мл 3М NaCl

Довести объем дистиллированной водой до 2 литров.

II. SLB

10 мл 2М TRIS (pH 7.6)

50 мл 0.4М EDTA (ph 8)

34 мл 3М NaCl

Довести объем дистиллированной водой до 2 литров.

2.3 Определение полиморфных вариантов гена обонятельного рецептора OR7D4 и гена болевого рецептора SCN9A методом ПЦР в режиме реального времени

Генотипирование по полиморфным вариантам гена обонятельного рецептора OR7D4 (rs61729907, rs8109935) и полиморфному варианту гена болевого рецептора SCN9A (rs6746030) проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с помощью флуоресцентных Taqman зондов с использованием наборов реагентов TaqMan® SNP Genotyping Assay фирмы Applied Biosystems (США).

Аmplification ДНК проводили в объеме реакционной смеси, равной 15 мкл и содержащей 1 мкл ДНК матрицы и 14 мкл реакционной смеси набора в следующем режиме: первичный прогрев и регистрация флуоресцентных сигналов – 30 с при 60°C; начальная денатурация – 10 мин при 95°C; затем 45 циклов: денатурация – 15 с при 95°C; отжиг – 15 с при

60°C для пар праймеров; элонгация – 45 с при 60°C; регистрация флуоресцентных сигналов – 15 с при 60°C; после чего конечная элонгация и регистрация флуоресцентных сигналов в конечной точке – 30 с при 60°C. Для проведения полимеразно-цепной реакции использовали Real-Time ДНК амплификатор «StepOnePlus» фирмы AppliedBiosystems (США); амплификатор QuantStudio® 5 Real-Time PCR System.

Проведена оценка полиморфных вариантов rs61729907, rs8109935 гена обонятельного рецептора OR7D4 методом Real-time ПЦР с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплиментарных полиморфной последовательности ДНК. Два олигонуклеотидных зонда, отличающихся по структуре на один нуклеотид, имеют на 5'-конце разные флуоресцентные красители (в нашей работе использовались красители FAM и R6G). Зонды количественно связываются с матрицей, на стадии элонгации происходит гидролиз зонда за счёт 5'-экзонуклеазной активности полимеразы и пространственное разобщение гасителя и флуорофора, флуоресценция которого регистрируется детекционной системой амплификатора. Гибридизация зонда с матрицей более эффективна в случае полной комплиментарности, следовательно, преобладает накопление флуоресцентного сигнала, соответствующего полностью комплиментарному зонду. Генотип образца определяется по соотношению интенсивности флуоресценции двух красителей. ПЦР проводили в конечном объеме 15 мкл., с концентрацией ДНК 20 нг/мкл. Генотипирование полиморфных вариантов генов проводили методом ПЦР в реальном времени на амплификаторе StepOnePlus™ Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США) с использованием наборов TaqMan Validated SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, США).

2.4 Ольфактометрическое обследование

Для анализа аттрактивности/аверсивности мужского феромона андростенона применялась визуально-аналоговая шкала (ВАШ).

Испытуемого инструктировали о предстоящей процедуре ольфакторного исследования. Одорант предъявлялся из флакона на расстоянии 5-10 см от носа при открытых глазах в течении 5 секунд.

Эмоциональное отношение к запаху андростенона оценивали в условных единицах с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) (Collins S.L., 1997). Использовалась визуально-аналоговая шкала, представляющая отрезок прямой линии длиной 10 условных единиц, сопровождаемый цифровой, вербальной и пиктографической ранговыми шкалами. Начальная точка (0) отображала оценку запаха как приятного, а конечная (10) – как отвратительного. Промежуточные значения шкалы включали оценки запаха как нейтрального и неприятного. Испытуемому предлагалось отобразить отношение к запаху в момент обследования в виде отметки на определенном отрезке шкалы. Наличие аверсивной реакции на одорант устанавливалось при выборе испытуемым отметки на шкале от 7 условных единиц (оценка запаха как неприятного) и выше, вплоть до крайней степени отвращения, оцениваемой в 10 условных единиц (Невидимова Т.И. и др., 2014).

С помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) была проанализирована аттрактивность/аверсивность мужского феромона (андростенон). При этом аверсивность феромона устанавливалась при выборе испытуемым отметки на ВАШ от 7 условных единиц (оценка запаха как неприятного) и выше. В остальных случаях фиксировалась аттрактивность феромона (Батухина Е. И. и др., 2014).

2.5 Тензоалгометрическое обследование

Пороги болевой чувствительности и переносимость боли определялись с помощью запатентованного сотрудниками НИИ ПЗ метода тензоалгометрии (ТАМ), который позволяет оценить пороги болевой чувствительности - минимальное болевое ощущение, которое субъект в состоянии распознать (нижний болевой порог) (БН), а также порог

переносимости боли (верхний болевой порог) (БВ) (Невидимова Т. И. и др., 2008).

Способ осуществлялся следующим образом. Поршень шприца (без иглы) выставляли на отметку «2» и передавали испытуемому. Испытуемый помещал шприц между большим и безымянным пальцами руки, аккуратно закрывая отверстие шприца подушечкой безымянного пальца. Постепенно сжимал пальцы до появления чувства, которое можно назвать не просто давлением, но слабой болью. При появлении слабой боли приостанавливал сжатие, считал количество мелких делений, пройденных поршнем. Далее продолжал сжатие до появления нестерпимой боли и считал количество делений, пройденных поршнем (начиная с отметки «2»). Сообщал врачу оба значения на шкале шприца (Невидимова Т. И. и др., 2008).

Результаты тензоалгометрии оценивались в условных единицах (усл. ед.). Для оценки эмоционального отношения к боли использована визуально-аналоговая шкала (Collins S. L. et al, 1997).

Использование предлагаемого изобретения позволяет быстро оценить болевую чувствительность у значительного количества лиц при массовых профилактических осмотрах.

2.6 Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программы SPSS 20.0. Распределение частот генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью критерия χ^2 . Сравнение частот генотипов и аллелей в исследуемых группах проводили по критерию χ^2 . Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Для выявления различий показателей ольфактометрии применяли непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Однонуклеотидный полиморфный вариант rs61729907 гена обонятельного рецептора OR7D4 стал объектом изучения по той причине, что его фенотипическими проявлениями являются реакции на феромон андростенон. Обнаружено, что учащение аверсий у лиц с опиоидной зависимостью связано с гетерозиготами. Информативность обнаруженного отклонения велика так как изучаемый полиморфизм, в отличие от многих других, весьма однозначно связан с фенотипическим проявлением – реакцией на одорант (Невидимова Т. И., 2016).

Аверсивная реакция на андростенон у лиц мужского пола наблюдалась у 66,7% зависимых от ПАВ лиц, в группе риска в 33,3% случаев, в контрольной группе – в 35,1% случаев ($p=0,002$ при сравнении зависимых от ПАВ с эпизодическими потребителями ПАВ и $p=0,0006$ при сравнении их с контролем). Частота случаев аверсивной реакции на мужской феромон андростенон у лиц женского пола была также высокой (62,5%), но не достигала уровня значимых различий по сравнению с другими обследованными группами (группа риска – 35,3%, контрольная группа – 41,7%).

Результаты ольфактометрического обследования позволили установить, что аверсивная реакция на андростенон у лиц мужского пола с большей частотой наблюдалась у зависимых от ПАВ лиц как при сравнении с эпизодическими потребителями ПАВ, так и с условно здоровыми людьми.

Для оценки вклада полиморфного варианта гена обонятельного рецептора OR7D4 (rs61729907, rs8109935) в развитие зависимости от психоактивных веществ, был проведен анализ распределения частот генотипов и аллелей данных локусов в следующих группах сравнения:

- группа лиц с зависимостью от психоактивных веществ

- группа условно здоровых лиц (группа лиц, употребляющих психоактивные вещества случайным образом, либо не употребляющие)

Во всех случаях соблюдался закон Харди-Вайнберга: в популяции не действует естественный отбор, не идет мутационный процесс, отсутствует обмен особями с другими популяциями, не происходит дрейф генов, все скрещивания случайны — частоты генотипов по какому-либо гену (в случае если в популяции есть два аллеля этого гена) будут поддерживаться постоянными из поколения в поколение и соответствовать уравнению:

$$p^2+2pq+q^2=1$$

Где p^2 - доля гомозигот по одному из аллелей; p - частота этого аллеля; q^2 - доля гомозигот по альтернативному аллелю; q - частота соответствующего аллеля; $2pq$ - доля гетерозигот. В таблице 1 представлены результаты теста Харди-Вайнберга для группы условно здоровых лиц, в таблице 2 представлены результаты теста Харди-Вайнберга для группы пациентов с аддиктивным поведением.

Таблица 1 – Тест Харди-Вайнберга для группы условно здоровых лиц (тест хи-квадрат, $df = 1$)

Генотипы	Условно здоровые	HWE	χ^2	p
	n = 31			
Генотип G/G	0,548	0,599	2,64	0,1
Генотип G/A	0,452	0,350		
Генотип A/A	0,000	0,051		

Примечание 1 – HWE – равновесие Харди-Вайнберга, χ^2 – критерий хи квадрат; p – уровень значимости, $p > 0,05$.

Таблица 2 – Тест Харди-Вайнберга для пациентов с аддиктивным поведением (тест хи-квадрат, $df = 1$)

Генотипы	С аддиктивным поведением	HWE	χ^2	p
	n = 38			
Генотип G/G	0,789	0,801	0,53	0,47
Генотип G/A	0,211	0,188		
Генотип A/A	0,000	0,011		

Примечание 2 – HWE – равновесие Харди-Вайнберга, χ^2 – критерий хи квадрат; p – уровень значимости, $p > 0,05$.

Полученные данные о частотах распределения аллелей и генотипов rs61729907 гена OR7D4 для русской популяции в контрольной группе (абсолютные и относительные абстиненты) близки к аналогичным параметрам по данным проекта Нармар для европейских национальностей. Так, для британской популяции частоты аллелей A и G rs61729907 составляют 0,170 и 0,830 соответственно, в то время как в нашем исследовании частоты аллелей A и G данного полиморфизма составили 0,23 и 0,77.

При оценке полиморфизма rs61729907 гена обонятельного рецептора OR7D4 закон Харди-Вайнберга соблюдался для всех групп, а частоты аллелей были сопоставимы с таковыми в европейских популяциях (по данным проекта Нармар). Данные отражены в таблице 3. Большинство лиц выборки имели гомозиготный генотип GG/GG, как среди группы сравнения (55%), так и среди пациентов (79%). Остальные лица как в группе сравнения (45%), так и в группе пациентов (21%) характеризовались гетерозиготным генотипом AG.

Таблица 3 – Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта обонятельного рецептора OR7D4 rs61729907 и rs8109935 в группе лиц, употребляющих ПАВ, и в группе сравнения

Полиморфный вариант	Генотипы Аллели	Группы сравнения		χ^2	p
		Условно здоровые лица	Лица с аддиктивными расстройствами		
rs61729907	GG	17 (54,8%)	30 (78,9%)	4,569	0,033*
	AG	14 (45,2%)	8 (21,1%)		
AA	0 (0%)	0 (0%)			
	G	48 (77,4%)	68 (89,5%)	3,700	0,049*
	A	14 (22,6%)	8 (10,5%)		
rs8109935	GG	30 (96,8%)	37 (97,4%)	0,021	0,884
	AG	1 (3,2%)	1 (2,6%)		
AA	0 (0%)	0 (0%)			
	G	61 (98,4%)	75 (98,7%)	0,020	0,880
	A	1 (0,16%)	1 (0,13%)		

Примечание 3 - χ^2 – критерий хи квадрат; p – уровень значимости, $p > 0,05$.

Дополнительно оценивали полиморфизм rs8109935 гена обонятельного рецептора OR7D4. Закон Харди-Вайнберга соблюдался для всех групп, а частоты аллелей были похожи с таковыми в европейских популяциях (по данным проекта Нармар). Большинство лиц изучаемой выборки имели гомозиготный генотип GG/GG, как среди группы сравнения (96%), так и среди пациентов (97%). Не удалось обнаружить статистически значимых различий распределения изучаемых генотипов и аллелей rs8109935 в группе сравнения и в группе наркологических пациентов.

В Таблице 4 представлены отношения шансов для rs61729907 гена обонятельного рецептора OR7D4. На основе анализа результатов, отраженных в таблице 4 можно сделать вывод, что генотип GG и аллель G увеличивают риск развития зависимости от психоактивных веществ (OR=3,09 и 2,48 соответственно).

Таблица 4 – Отношение шансов для rs61729907 гена обонятельного рецептора OR7D4

Полиморфный вариант	Генотипы Аллели	Отношение шансов	
		Значение	95% CI
rs61729907	GG	3,09	1,08 — 8,85
	AG	0,32	0,11 — 0,93
	AA	0,82	0,08 — 42,42
	G	2,48	0,96 — 6,37
	A	0,40	0,16 — 1,04

Примечание 4 – 95%CL – доверительный интервал

Таким образом, полученные данные изучения полиморфизмов rs61729907 и rs8109935 гена обонятельного рецептора OR7D4 в сравниваемых группах показали, что результаты молекулярно-генетических исследований могут быть информативны для оценки риска предрасположенности к зависимости от ПАВ. С большой вероятностью генотип GG и аллель G rs61729907 гена обонятельного рецептора OR7D4 связаны с увеличением риска развития зависимости от психоактивных веществ.

Затем было проведено изучение вклада полиморфного варианта гена болевого рецептора SCN9A rs6746030 в этапы формирования аддиктивного поведения.

Показатели болевой чувствительности оценивались среди мужчин и женщин в сравниваемых группах в зависимости от носительства различных генотипов по полиморфному варианту rs6746030 гена SCN9A.

На данном этапе исследования влияния различных генотипов полиморфного варианта rs6746030 гена SCN9A на эмоциональное восприятие болевых порогов у лиц мужского пола в сравниваемых группах не выявлено.

Было показано, что носители генотипа AG rs6746030 гена SCN9A женского пола, зависимые от ПАВ, характеризуются повышением верхнего болевого порога (сниженная чувствительность), сочетающимся с положительной эмоциональной оценкой восприятия болевых ощущений. Так, для носителей гетерозиготного аллеля AG rs6746030 гена SCN9A эмоциональная оценка верхнего болевого порога составила 5,5 (4,5–6,5) усл. ед., а для носителей гомозиготного аллеля GG – 6,0 (4,0–7,0) усл. ед. ($\chi^2=2,946$, $p=0,086$). Значение верхнего болевого порога у носителей гетерозиготного аллеля AG составило 15,0 (10,5–16,0) усл. ед. и для носителей гомозиготного аллеля GG 11,5 (7,5–15,0) усл. ед. соответственно ($\chi^2=1,572$, $p=0,210$).

Исходя из полученных данных, можно предположить, что минорный аллель А, по литературным данным связанный с нечувствительностью к боли (Cox J.J. et al, 2006; Cox J.J et al 2010) и представленный в гетерозиготном генотипе AG, может вносить вклад в субъективное восприятие болевых ощущений у женщин с зависимостью от ПАВ, снижая чувствительность к боли.

В группе здоровых женщин с генотипом AG rs6746030 гена SCN9A, напротив, были получены достоверные различия эмоционального восприятия боли, сочетающиеся с повышенной чувствительностью (снижение нижнего болевого порога). Так, для носителей гетерозиготного аллеля AG rs6746030 гена SCN9A эмоциональная оценка нижнего болевого порога составила 1,0 (1,0–1,5) усл. ед., а для носителей гомозиготного аллеля GG – 2,0 (2,0–3,75) усл. ед. ($\chi^2=4,537$, $p=0,033$). Значение нижнего болевого порога у носителей гетерозиготного аллеля AG составило 3,5 (1,5–8,0) усл. ед. и для носителей гомозиготного аллеля GG – 6,5 (4,5–9,0) усл. ед. соответственно ($\chi^2=1,454$, $p=0,228$).

После генотипирования методом ПЦР и последующей статистической обработки результатов, были получены данные о распределении частот

генотипов и аллелей rs6746030 гена SCN9A в группах сравнения, которые приведены в таблице 5.

Таблица 5 – Распределение частот генотипов и аллелей rs6746030 гена SCN9A в сравниваемых группах

Группа	Генотип			Аллель		p
	GG (n=99)	AG (n=28)	AA (n=2)	G	A	
Условно здоровые лица	39 (78,0%)	10 (20,0%)	1 (2,0%)	88 (88,0%)	12 (12,0%)	0,210
Лица группы риска	26 (89,7%)	3 (10,3%)	0 (0%)	55 (94,8%)	3 (5,2%)	
Лица с аддиктивными расстройствами	34 (68,0%)	15 (30,0%)	1 (2,0%)	83 (83,0%)	17 (17,0%)	

Примечание 5 - p – уровень значимости, $p > 0,05$.

По данным проекта Нармар для европейских популяций, частоты аллелей А и G полиморфного варианта rs6746030 составляют 13% и 87% соответственно и не отличаются от полученных в исследовании частот аллелей в группе здоровых лиц для русской популяции.

При анализе частот генотипов и аллелей гена SCN9A (rs6746030) в группах сравнения статистически значимых различий обнаружено не было, так как $p=0,210$.

Также было проведено сравнение частот генотипов и аллелей исследуемого локуса в выборке с учетом половой принадлежности обследуемых – в группах мужчин и женщин, разделенных на подгруппы по тому же принципу:

- 1) группа лиц, зависимых от ПАВ,
- 2) группа лиц, эпизодически употребляющих ПАВ,
- 3) условно здоровые лица.

В группе мужчин распределение частот генотипов и аллелей rs6746030 гена SCN9A статистически значимо не различалось ($p=0,898$). Среди

обследованных женщин не оказалось лиц с генотипом AA по локусу rs6746030, поэтому сравнение проводилось с изучением только двух аллельных вариантов: гомозиготный генотип GG и гетерозиготный генотип GA. При сравнении частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs6746030 гена SCN9A в группе женщин обнаружены достоверные различия на уровне значимости $p=0,034$. Данные приведены в таблице 6.

Таблица 6 – Распределение частот генотипов и аллелей rs6746030 гена SCN9A среди женщин в группах сравнения

Группа	Генотип		Аллель		p
	GG	AG	G	A	
Условно здоровые лица	20 (83,3%)	4 (16,7%)	44 (91,7%)	4 (8,3%)	0,034* $p_{1-2}=0,631$ $p_{1-3}=0,858$ $p_{2-3}=0,063$
Лица группы риска	14 (93,3%)	1 (6,7%)	29 (96,7%)	1 (3,3%)	
Лица с аддиктивными расстройствами	10 (55,6%)	8 (44,4%)	28 (77,8%)	8 (22,2%)	

Примечание 6 - p – уровень значимости, $p < 0,05$; p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – уровни значимости p при попарных сравнениях с поправкой Бенджамин–Хочберга.

При дальнейшем попарном сравнении генотипов выявлены различия на уровне статистической тенденции ($p=0,063$) между женщинами, эпизодически употребляющими ПАВ, и зависимых от них. Так, в группе зависимых от ПАВ женщин выявлено 44,4% носителей гетерозиготного генотипа AG и 55,6% гомозиготного генотипа GG. В группе лиц с эпизодическим употреблением ПАВ эти частоты составляли 6,7% и 93,3% соответственно. При попарном сравнении частот аллелей исследуемого локуса с применением поправки Бенджамин–Хочберга выявлено различие на уровне статистической тенденции ($p=0,09$) между группой женщин, зависимых от ПАВ, и группой женщин, эпизодически употребляющих ПАВ.

В группе зависимых от ПАВ аллель А встречается чаще, чем в группе лиц с эпизодическим употреблением.

Необходимо отметить, что частота минорного аллеля А в группе зависимых от ПАВ женщин составляет 22,2%, что почти в 2 раза выше популяционной частоты для европейских популяций. В то же время в группах здоровых лиц и лиц с эпизодическим употреблением ПАВ частота аллеля А rs6746030 гена SCN9A ниже популяционной.

Полиморфный вариант rs6746030 гена SCN9A представляет из себя несинонимичную мутацию в кодирующей части гена. Вероятно, наличие мутантного аллеля А по данному локусу в генотипе может приводить к нарушению работы натриевых каналов NaV1.7 и, как следствие, изменять болевую чувствительность (Cox J.J et al 2010; Reimann F. et al, 2010).

Полученные результаты говорят о том, что полиморфный вариант rs6746030 гена SCN9A может вносить вклад в субъективное восприятие как нижнего болевого порога, так и верхнего, что делает данный локус более интересным и актуальным для исследования показателей ноцицепции на разных этапах формирования аддиктивной патологии, связанных с изменением показателей болевой чувствительности.

ВЫВОДЫ

1. Субъективное восприятие болевых ощущений у индивидов зависит от аллельных вариантов гена болевого рецептора SCN9A, которые могут влиять на снижение или повышение чувствительности к боли. Особенности обонятельной чувствительности во многом зависят от генетических составляющих. Таким образом, реакции на один и тот же запах у носителей разных аллельных вариантов гена обонятельного рецептора OR7D4 могут быть абсолютно противоположными.

2. Исследование показало, что в группе женщин, зависимых от ПАВ, с генотипом AG rs6746030 гена SCN9A выявлена тенденция к более положительному эмоциональному восприятию повышенного верхнего болевого порога по сравнению с носителями генотипа GG (5,5 (4,5–6,5) и 6,0 (4,0–7,0), усл. ед.; $p=0,086$).

3. Выявлены ассоциации генетического полиморфного варианта гена обонятельного рецептора OR7D4 (rs61729907) с формированием зависимого поведения от психоактивных веществ. Ольфакторное исследование полиморфного варианта rs61729907 гена обонятельного рецептора OR7D4 показало, что аверсивная реакция на андростенон, в большинстве случаев, наблюдается у лиц мужского пола, зависимых от ПАВ.

4. Генотип AG rs6746030 гена SCN9A и мутантный вариант аллеля A вносят вклад в формирование аддиктивной патологии на этапах формирования зависимости от ПАВ среди лиц женского пола. Генотип GG и аллель G rs61729907 гена обонятельного рецептора OR7D4 ассоциированы с увеличением риска развития зависимости от психоактивных веществ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анохина И.П. Биологические механизмы предрасположенности к зависимости от психоактивных веществ // Вопросы наркологии. - 2006. - №1. – С. 21-30.
2. Анохина И.П. Генетика зависимости от психоактивных веществ // Наркология. Национальное руководство / И.П. Анохина, А.О. Кибитов, И.Ю. Шамакина. – М.: Гэотар-Медиа, 2008. – С. 52 – 84.
3. Анохина, И. П. Наследственная предрасположенность к злоупотреблению психоактивными веществами / И. П. Анохина // Психиатрия и психофармакотерапия. – М.: Медицинское маркетинговое агенство «Медиа Медика». – 2001. – Т. 3, – № 3. – С. 76-80.
4. Анохина, И. П. О единстве биологических механизмов индивидуальной предрасположенности к злоупотреблению различными психоактивными веществами / И. П. Анохина, А. Г. Веретинская, Г. Н. Васильева, И. В. Овчинников // Физиология человека. – 2000. – Т. 26. – № 6. – С. 74-81.
5. Анохина, И. П. Основные биологические механизмы алкогольной и наркотической зависимости / И. П, Анохина // Руководство по наркологии. под ред. Н. Н. Иванца. М. – 2002. – Т. 1. – С. 33-42.
6. Барцалкина, В. В. Терапия последствий детских травм, депривации и насилия как профилактика аддиктивного поведения / В. В. Барцалкина // Психологическая наука и образование. – 2010. – № 5. – С. 208-217.
7. Батухтина Е.И. Гендерные особенности иммунофизиологических взаимосвязей при формировании расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ / Е.И. Батухтина, Д.Н. Коконова (Савочкина),

- Т.И. Невидимова, Т.П. Ветлугина, Н.А. Бохан, С.И. Гусев, Н.П. Кокорина // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2009. – №6. – С. 32-35.
8. Батухтина Е.И. Роль восприятия андростенона и полиморфизма гена OR7D4 в предикции опиоидной зависимости / Е.И. Батухтина, Т.И. Невидимова, М.Л. Филипенко, М.Н. Суровцева, Е.А. Соколова, Т.П. Ветлугина, Н.А. Бохан // Наркология. – 2014 - №1 (145). – С. 35-40.
9. Бохан Н.А. Ольфакторные ЭЭГ-паттерны психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ / Н.А. Бохан, Е.И. Мастерова, Т.И. Невидимова, Д.Н. Савочкина // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2016. – Т. 102. - №10. – С. 1256-1252.
10. Великов, В. А. Молекулярная биология: практическое руководство / В.А. Великов – Саратов: Саратовский источник, 2013. – 85с.
11. Гамалея Н.Б. Иммунопатология и иммунокоррекция у наркологических больных (сообщение 1) // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2008. – № 1. – С. 63—69.
12. Егоров, А. Ю. Нехимические зависимости: учебник / А. Ю, Егоров. – СПб: Речь, 2007. – С. 190.
13. Зубанова Л.Б., Зыховская Н.Л. Запах: ольфакторная грань социальной реальности / Л.Б. Зубанова, Н.Л. Зыховская // Социологические исследования. – 2016. – №5(385). – С. 13-20.
14. Иммунотерапия и экстраиммунотерапия при аддиктивных расстройствах: метод. рекомендации / Т. П. Ветлугина, Н. А. Бохан, Т. И. Невидимова, С. А. Иванова, А. И. Мандель, В. Б. Никитина, Г. П. Ляшенко, Е. А. Богатырева. – Томск, 2006. – 41 с.
15. Кибитов А. О., Анохина И. П. Этиология и патогенез наркологических заболеваний: критическая роль генетических факторов/ А.О. Кибитов, И.П. Анохина // Вопросы наркологии. – 2017. - №2-3. – С. 42-85.

16. Ключникова М.А., Вознесенская В.В. Роль генетических и негенетических факторов в регуляции обонятельной чувствительности к андростенону / М.А. Ключникова, В.В. Вознесенская // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №2. – С. 556.
17. Короленко, Ц. П. Аддиктивное поведение / Ц. П. Короленко // Общая характеристика и закономерности развития. – Обозр. психиат. и мед. психол. – 1991. – Т.1. – С. 8-15.
18. Короленко, Ц. П., Семь путей к катастрофе: деструктивное поведение в современном мире / Ц. П. Короленко, Т. А. Донских. – Н.: Наука. – 1990. – 224 с.
19. Кошкина Е.А. Основные показатели деятельности наркологической службы в Российской Федерации в 2011–2012 годах: статистический сборник / Е. А. Кошкина и др.– М.: Национальный научный Центр наркологии Минздрава России, 2013. – 166 с.
20. Кубышко, Л. В. Наркозависимость как психолого-педагогическая проблема современного общества / Л. В. Кубышко, А. М. Матусевич // Молодой ученый. – 2014. – №3. – С. 792-794.
21. Лелевич, С. В. Нейромедиаторные нарушения в головном мозге при хронической интоксикации алкоголем и морфином в эксперименте / С. В. Лелевич // Вести национальной академии наук Белоруссии. – 2011. – №2. Серия медицинских наук. – С. 54.
22. Наркология: национальное руководство / под. ред. Н. Н. Иванца, И. П. Анохиной, М. А. Винниковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 63.
23. Нартова-Бочавер, С. К. Психологическое пространство личности. / С. К. Нартова-Бочавер. – М.: Прометей, 2005. – С. 312.
24. Невидимова Т.И. Имунносенсорные маркеры аддиктивных и аффективных расстройств / Т.И. Невидимова, Т.В. Давыдова, Е.И. Мастерова, Д.Н. Савочкина, Г.Г. Симуткин, Н.А. Бохан // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2016. - №2 (91). – С. 36-38.

25. Невидимова Т.И., Бохан Н.А., Коконова (Савочкина) Д.Н. Способ количественной оценки индивидуальных болевых порогов. Патент № 2342063 РФ, Опубл. 27.12.2008., Бюл. № 36.
26. Пчелинцев, М. В. Комбинированные препараты, содержащие опиаты и антагонисты опиатных рецепторов, в повышении безопасности терапии интенсивной боли / М. В. Пчелинцев // Врач. Изд-во: Изд. дом «Русский врач». – М. – 2012. – №11. – С. 38-42.
27. Савочкина Д. Н., Невидимова Т. И., Батухтина Е. И., Бохан Н. А. Сравнительная характеристика болевой и обонятельной чувствительности у лиц с аффективными и аддиктивными расстройствами. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2015. - №2(87). – С. 5-9.
28. Collins S.L., Moore R.A., McQuay H.J. The Visual Analogue Pain Intensity Scale: What Is Moderate Pain in Millimetres? // Pain. – 1997. – Vol. 72. – P. 95—97.
29. Cox J.J., Sheynin J., Shorer Z., Reimann F., Nicholas A.K. Zubovic L., Baralle M., Parvari R. Congenital insensitivity to pain: novel SCN9A missense and in-frame deletion mutations. Hum Mutat. 2010; 31 (9). – P. 1670-1686.
30. Genetic variation in a human odorant receptor alters odour perception / A Keller, H. Zhuang, Q. Chi, L.B. Vosshall, H. Matsunami // Nature. - 2007. - Vol. .449. - P. 468-472.
31. Gharagozlou P., Hashemi E., DeLorey T. et al. Pharmacological profiles of opioid ligands at kappa opioid receptors // BMC Pharmacol. – 2006. – Vol. 6 – N. 3. Epub. 2006.
32. Guangyou Duan, M.S.; Guifang Xiang, M.S.; Xianwei Zhang, M.D.; Ruimei Yuan, M.S.; Huiming Zhan, M.S.; et al. A Single-nucleotide Polymorphism in SCN9A May Decrease Postoperative Pain Sensitivity in the General Population // Pain Medicine. – 2013. – Vol. 118. – P. 436-442.

33. J.J., Reimann F., Nicholas A.K., Thronton G., Roberts E., Springell K., Karbani G., Jafri H. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature*. 2006; 444(7121). – P. 894-898.
34. Jaffe J., Martin W. Opioid analgesics and antagonists. In Gilman AG, Goodman L., Rall T. et al. (eds): *The pharmacological basis of therapeutics*. 7th ed. – New York. Macmillan, – 1985. – P. 491.
35. Koob GF, Bloom FE. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence // *Science*. – 1988. – No. 242. – P. 715–723.
36. Reimann F., Cox J. J., Belfer I., Diatchenko L., Zaykin D. V., McHale D. P., Drenth J. P., Dai F. Pain perception is altered by a nucleotide polymorphism in SCN9A. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107 (11): 5148-5153.
37. Sookoian S, Burgueño A, Gianotti TF, Marillet G, Pirola CJ. Odor perception between heterosexual partners: its association with depression, anxiety, and genetic variation in odorant receptor OR7D4 // *Biol Psychol*. – 2011. – Vol. 86, №3. – P. 153-157.
38. Tzschentke T.M. Pharmacology and behavioral pharmacology of the mesocortical dopamine system // *Prog. Neurobiol*. - 2001. - Vol. 63, №3. - P. 241-320.
39. Иркин, Д. Б., Шевеленкова, Т.Д. Суверенность психологического пространства личности подростков и ее взаимосвязь с уровнем невротизации и представлениями подростков об их воспитании родителями [Электронный ресурс] *Психология и право*. – 2011. – №3. URL: <http://psyjournals.ru/psyandlaw/2011/n3/46566.shtml> (дата обращения: 07.07.2015).
40. Физическая культура (Теоретический курс) 3.3 Здоровый образ жизни и его составляющие [Электронный ресурс] : Демонстрационные курсы (издательство Юрайт) / Электронная образовательная среда ТУИС

РУДН. – 2015. – URL: <http://esystem.pfur.ru/mod/page/view.php?id=16033>
(дата обращения: 22.12.2017).



Поиск заимствований в научных текстах^β

Введите текст:

...или загрузите файл:

Файл не выбран...

Выбрать файл...

Укажите год публикации:

Выберите коллекции

- | | | |
|-------------------------|------------------------|------------------------|
| Все | Википедия | Российские журналы |
| Рефераты | Российские конференции | Энциклопедии |
| Авторефераты | Иностранные журналы | Англоязычная википедия |
| Иностранные конференции | | |
| PubMed | | |

Анализировать

Проверить по расширенному списку коллекций системы Руконтекст (<http://text.rucont.ru/like>)

Обработан файл:

ВКР Хачева Тамара Вадимовна.doc.

Год публикации: 2018.

Оценка оригинальности документа - 87.21%

Процент условно корректных заимствований - 0.0%

Процент некорректных заимствований - 12.79%

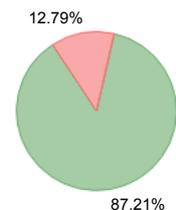
Просмотр заимствований в документе

Время выполнения: 16 с.

Документы из базы

Источники заимствования

В списке литературы Источники
Заемствования



1. Злоупотребления психоактивными веществами
(http://limej.ru/index.php/home/123-stat/27051-Zloupotrebleniya_psihoaktivnimi_veshchestvami.html)

Год публикации: 2016. Тип публикации: реферат.

http://limej.ru/index.php/home/123-stat/27051-Zloupotrebleniya_psihoaktivnimi_veshchestvami.html

(http://limej.ru/index.php/home/123-stat/27051-Zloupotrebleniya_psihoaktivnimi_veshchestvami.html)

[Zloupotrebleniya_psihoaktivnimi_veshchestvami.html](http://limej.ru/index.php/home/123-stat/27051-Zloupotrebleniya_psihoaktivnimi_veshchestvami.html))

[Показать заимствования \(15\)](#)

5.61%

- 2. Доклад: Злоупотребления психоактивными веществами**
(<http://www.bestreferat.ru/files/57/bestreferat-27057.docx>)
- Год публикации: 2016. Тип публикации: реферат. — 5.61%
<http://www.bestreferat.ru/files/57/bestreferat-27057.docx>
<http://www.bestreferat.ru/files/57/bestreferat-27057.docx>
[Показать заимствования \(15\)](#)
- 3. Реферат: Злоупотребления психоактивными веществами**
(<http://www.bestreferat.ru/files/60/bestreferat-82060.docx>)
- Год публикации: 2016. Тип публикации: реферат. — 5.39%
<http://www.bestreferat.ru/files/60/bestreferat-82060.docx>
<http://www.bestreferat.ru/files/60/bestreferat-82060.docx>
[Показать заимствования \(14\)](#)
- 4. Изучение ассоциации полиморфизмов гена PIP5K2A с депрессивными расстройствами**
(<http://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-assotsiatsii-polimorfizmov-gena-pip5k2a-s-depressivnymi-rasstroystvami>)
- Авторы: Вялова Н. М., Федоренко О. Ю., Лосенков И. С. — 3.14%
Год публикации: 2013. Тип публикации: статья научного журнала.
<http://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-assotsiatsii-polimorfizmov-gena-pip5k2a-s-depressivnymi-rasstroystvami>
<http://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-assotsiatsii-polimorfizmov-gena-pip5k2a-s-depressivnymi-rasstroystvami>
[Показать заимствования \(7\)](#)
- 5. Психонейроиммунологические закономерности формирования зависимости от психоактивных веществ**
(<http://vak2.ed.gov.ru/idcUploadAutoref/renderFile/186501>)
- Авторы: Батухтина Елена Ивановна. — 2.16%
Год публикации: 2015. Тип публикации: автореферат диссертации.
<http://vak2.ed.gov.ru/idcUploadAutoref/renderFile/186501>
<http://vak2.ed.gov.ru/idcUploadAutoref/renderFile/186501>
[Показать заимствования \(5\)](#)
- 6. Психонейроиммунологические закономерности формирования зависимости от психоактивных веществ**
(<http://vak2.ed.gov.ru/idcUploadAutoref/renderFile/186503>)
- Авторы: Батухтина Елена Ивановна. — 2.16%
Год публикации: 2015. Тип публикации: автореферат диссертации.
<http://vak2.ed.gov.ru/idcUploadAutoref/renderFile/186503>
<http://vak2.ed.gov.ru/idcUploadAutoref/renderFile/186503>
[Показать заимствования \(5\)](#)
- 7. Исследование полиморфизма гена мозгового нейротрофического фактора у лиц с депрессивными и коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями**
(<http://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-polimorfizma-gena-mozgovogo-neyrotroficheskogo-faktora-u-lits-s-depressivnymi-i-komorbidnymi-serdechno-sosudistymi>)
- Авторы: Шмиголь М. В., Левчук Л. А., Лебедева Е. В. — 1.86%
Год публикации: 2012. Тип публикации: статья научного журнала.
<http://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-polimorfizma-gena-mozgovogo-neyrotroficheskogo-faktora-u-lits-s-depressivnymi-i-komorbidnymi-serdechno-sosudistymi>
<http://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-polimorfizma-gena-mozgovogo-neyrotroficheskogo-faktora-u-lits-s-depressivnymi-i-komorbidnymi-serdechno-sosudistymi>
[Показать заимствования \(3\)](#)
- 8. Ассоциация полиморфизма гена рецептора серотонина 2с (HTR2C) с депрессивными расстройствами**
(<http://cyberleninka.ru/article/n/assotsiatsiya-polimorfizma-gena-retseptora-serotonina-2s-htr2c-s-depressivnymi-rasstroystvami>)
- Авторы: Левчук Л. А., Лосенков И. С., Вялова Н. М. — 1.86%
Год публикации: 2013. Тип публикации: статья научного журнала.
<http://cyberleninka.ru/article/n/assotsiatsiya-polimorfizma-gena-retseptora-serotonina-2s-htr2c-s-depressivnymi-rasstroystvami>
<http://cyberleninka.ru/article/n/assotsiatsiya-polimorfizma-gena-retseptora-serotonina-2s-htr2c-s-depressivnymi-rasstroystvami>
[Показать заимствования \(3\)](#)

9. Полиморфизм гена фермента глутатион-S-трансферазы и двигательные нарушения у больных шизофренией
 (<http://cyberleninka.ru/article/n/polimorfizm-gena-fermenta-glutation-s-transferazy-i-dvigatelnye-narusheniya-u-bolnyh-shizofreniy>).

Авторы: Иванова С. А., Бойко А. С., Федоренко О. Ю..

Год публикации: 2013. Тип публикации: статья научного журнала.

<http://cyberleninka.ru/article/n/polimorfizm-gena-fermenta-glutation-s-transferazy-i-dvigatelnye-narusheniya-u-bolnyh-shizofreniy> (<http://cyberleninka.ru/article/n/polimorfizm-gena-fermenta-glutation-s-transferazy-i-dvigatelnye-narusheniya-u-bolnyh-shizofreniy>).

[Показать заимствования \(3\)](#)

1.71%

10. Первичная тромбопрофилактика у подростков на основе выявления и модификации постоянных и временных факторов тромбогенного риска
 (<http://vak2.ed.gov.ru/idcUploadAutoref/renderFile/170345>).

Авторы: Строзенко Людмила Анатольевна.

Год публикации: 2014. Тип публикации: автореферат диссертации.

<http://vak2.ed.gov.ru/idcUploadAutoref/renderFile/170345>
 (<http://vak2.ed.gov.ru/idcUploadAutoref/renderFile/170345>)

[Показать заимствования \(4\)](#)

1.69%

11. Генетические аспекты алкоголизма
 (<http://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-aspekty-alkogolizma>).

Авторы: Юрьев Евгений Борисович, Бердина Людмила Михайловна, Хуснутдинова Эльза Камилевна.

Год публикации: 2007. Тип публикации: статья научного журнала.

<http://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-aspekty-alkogolizma>
 (<http://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-aspekty-alkogolizma>)

[Показать заимствования \(4\)](#)

1.13%

12. Патогенетическое значение полиморфизма генов нейромедиаторной системы, ассоциированных с формированием личностных расстройств и с употреблением психоактивных веществ
 (<http://dlib.rsl.ru/loader/view/01004857083?get=pdf>).

Авторы: Черепкова, Елена Владимировна.

Год публикации: 2011. Тип публикации: автореферат диссертации.

<http://dlib.rsl.ru/loader/view/01004857083?get=pdf> (<http://dlib.rsl.ru/loader/view/01004857083?get=pdf>).

[Показать заимствования \(3\)](#)

0.63%

[Дополнительно](#)

[Значимые оригинальные фрагменты](#)

[Библиографические ссылки](#)

[Искать в Интернете](#)