

<https://doi.org/10.34883/PI.2023.14.3.008>



Клименко Т.В.¹, Ходжаев А.В.², Игумнов С.А.¹, Аркус М.Л.¹, Каминская Ю.М.²,
Григорьева И.В.² ✉, Лобачева А.С.¹, Шуплякова А.В.¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского, Москва, Россия

² Республиканский научно-практический центр психического здоровья, Минск, Беларусь

Нейротрофический фактор головного мозга (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF) как биологический фактор в рамках персонализированного подхода, оказывающий влияние на эффективность лечения пациентов с зависимостью от психоактивных веществ

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Клименко Т.В., Ходжаев А.В., Игумнов С.А. – существенный вклад в замысел и концептуализация идеи, утверждение финального варианта статьи; Аркус М.Л., Лобачева А.С., Шуплякова А.В. – подбор материала, его анализ и структурирование, написание черновика статьи; Каминская Ю.М., Григорьева И.В. – критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания, редактирование и подготовка статьи к публикации.

Подана: 19.06.2023

Принята: 11.08.2023

Контакты: yu.m.kaminskaya@mail.ru, inessgrig@mail.ru

Резюме

Персонализированная медицина основывается на представлении о наличии у всех людей различных характеристик на молекулярном, физиологическом, средовом и поведенческом уровне, которые являются индивидуальными. Объектом воздействия в персонализированной медицине является конкретный пациент, его ответ на лечение, клинические и психологические изменения в процессе терапии. В настоящее время возникла необходимость адаптации стандартных протоколов лечения в соответствии с персонализированным подходом.

Применение персонализированного подхода в наркологической практике обосновано тем, что различные составляющие зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) имеют потенцирующий эффект в виде подкрепляющих эффектов воздействия ПАВ, компульсивных и абстинентных проявлений, коморбидной связи с аффективными расстройствами, проявлениями инсомнии и опосредованы сложным взаимодействием между различными нейрхимическими системами организма. Известно, что успешность лечения аддиктивных расстройств без фармакологической составляющей может оказываться достаточно низкой и приводить к ранним рецидивам и неустойчивой ремиссии. При отсутствии поддерживающей медикаментозной терапии в амбулаторных условиях до 70% лиц с зависимостью от ПАВ возобновляют их употребление в течение года после проведенного им стационарного лечения.

Системный подход в лечении зависимых от ПАВ лиц включает: комплексность, последовательность, интегрированное сочетание медикаментозных и психотерапевтических методов. Успешность лечения зависит от негативного и позитивного влияния множества психосоциальных факторов, наличия или отсутствия мотивации зависимых лиц на отказ от употребления ПАВ и на проведение необходимого объема лечения, достаточной степени социальной поддержки. Достижение данных целей в процессе лечения и реабилитации возможно благодаря разработке и применению персонализированных программ.

В наркологии потенциал персонализированного подхода применим ко всем стадиям развития зависимых расстройств, включая обоснование целевых терапевтических подходов, прогнозирование возможных рисков и необходимых профилактических мер в краткосрочной и долгосрочной перспективе.

Зависимость от ПАВ оказывает комплексное воздействие на центральную нервную систему: активируя специфические сигнальные каскады, запускается транскрипция и трансляция ряда генов, которые изменяют активность групп нейронов в отдельных областях головного мозга, при этом определенная роль в патогенезе зависимости от ПАВ отводится нейротрофическому фактору мозга (BDNF, Brain Derived Neurotrophic Factor).

BDNF может являться маркером депрессивных проявлений, тревожности, когнитивных нарушений в структуре зависимых расстройств и суицидальном поведении. Предполагается, что поиск и валидизация периферического уровня BDNF может использоваться в оценке эффективности терапевтической активности: объективной оценке клинического состояния пациента, прогноза результата лечения, своевременной индивидуальной коррекции объема и методов предоставляемых мер.

Цель. Обобщить данные о нейротрофическом факторе головного мозга (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF) в рамках персонализированного подхода и изучить актуальные данные по влиянию данного фактора на эффективность лечения пациентов с зависимостью от психоактивных веществ.

Материалы и методы. Настоящий аналитический обзор доказательных исследований показывает роль нейротрофического фактора головного мозга (Brain Derived Neurotrophic Factor) как биологического фактора в структуре персонализированного подхода относительно оценки эффективности лечения пациентов с зависимостью от психоактивных веществ. Представлены актуальная тематика и динамические тренды публикаций рандомизированных клинических испытаний о роли BDNF, метаанализов и систематических обзоров на базе PubMed.

Ключевые слова: персонализированные программы, метаанализы, систематические обзоры, PubMed, пациенты с синдромом зависимости от ПАВ, аддиктивное поведение, мозговой нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor – BDNF), психоактивные вещества/субстанции, психические расстройства и расстройства поведения, прогноз, эффективность терапии

Klimenko T.¹, Khodzhaev A.², Igumnov S.¹, Arkus M.¹, Kaminskaya Yu.², Grigoryeva I.² ✉, Lobacheva A.¹, Shuplyakova A.¹

¹ Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia

² Republican Scientific and Practical Center for Mental Health, Minsk, Belarus

Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) as a Biological Factor in a Personalized Approach that Affects the Effectiveness of the Treatment of Patients with Substance Dependence

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Klimenko T., Khodzhaev A., Igumnov S. – significant contribution to the conception and conceptualization of the idea, approval of the final version of the article; Arkus M., Lobacheva A., Shuplyakova A. – selection of material, its analysis and structuring, writing a draft article; Kaminskaya Yu., Grigoryeva I. – critical revision in terms of significant intellectual content, editing and preparation of the article for publication.

Submitted: 19.06.2023

Accepted: 11.08.2023

Contacts: yu.m.kaminskaya@mail.ru, inessgrig@mail.ru

Abstract

Personalized medicine is based on the idea that all people have different characteristics at the molecular, physiological, environmental and behavioral level, which are individual. The object of influence in personalized medicine is a specific patient, his response to treatment, clinical and psychological changes in the course of therapy. Currently, there is a need to adapt standard treatment protocols in accordance with a personalized approach. The use of a personalized approach in narcological practice is justified by the fact that various components of dependence on psychoactive substances (PAS) have a potentiating effect in the form of reinforcing effects of PAS exposure, compulsive and withdrawal symptoms, a comorbid relationship with affective disorders, manifestations of insomnia, and are mediated by a complex interaction between various neurochemical systems of organism. It is known that the success of treatment of addictive disorders without a pharmacological component can be quite low and lead to early relapses and unstable remission. In the absence of supportive drug therapy on an outpatient basis, up to 70% of people with substance dependence resume substance use within a year after their inpatient treatment.

A systematic approach in the treatment of substance dependent persons includes: complexity, consistency, an integrated combination of drug and psychotherapeutic methods. The success of treatment depends on the negative and positive influence of many psychosocial factors, the presence or absence of motivation of dependent persons to refuse the use of psychoactive substances and to conduct the necessary amount of treatment, a sufficient degree of social support. Achieving these goals in the process of treatment and rehabilitation is possible due to the development and application of personalized programs.

In narcology, the potential of a personalized approach is applicable to all stages of development of dependent disorders, including the justification of targeted therapeutic

approaches, the prediction of possible risks and the necessary preventive measures in the short and long term.

Substance dependence has a complex effect on the central nervous system: by activating specific signaling cascades, transcription and translation of a number of genes are triggered that change the activity of groups of neurons in certain areas of the brain, while a certain role in the pathogenesis of PAS dependence is assigned to the brain-derived neurotrophic factor (BDNF, brain-derived neurotrophic factor).

BDNF can be a marker of depressive manifestations, anxiety, cognitive impairment, in the structure of dependent disorders and suicidal behavior. It is assumed that the search and validation of the peripheral level of BDNF can be used in assessing the effectiveness of therapeutic activity: an objective assessment of the patient's clinical condition, prognosis of the treatment outcome, timely individual correction of the volume and methods of the measures provided.

Purpose. Summarize data on the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) within the framework of a personalized approach, and to study current data on the influence of this factor on the effectiveness of treatment of patients with substance dependence.

Materials and methods. This analytical review of evidence-based studies shows the role of the brain derived neurotrophic factor (Brain Derived Neurotrophic Factor) as a biological factor in the structure of a personalized approach regarding the evaluation of the effectiveness of the treatment of patients with substance dependence.

Current topics and dynamic trends in publications of randomized clinical trials on the role of BDNF, meta-analyses and systematic reviews based on PubMed are presented.

Keywords: personalized programs, meta-analyses, systematic reviews, PubMed, patients with substance dependence syndrome, addictive behavior, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), psychoactive substances/substances, mental and behavioral disorders, prognosis, efficacy therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Персонализированный подход – новый междисциплинарный подход к лечению, диагностике и профилактике заболеваний [1, 2], на основе которого происходит развитие всей современной медицины, в том числе и наркологии.

Персонализированный подход в медицине является пациент-ориентированным и способствует реализации превентивной стратегии медицинской помощи, снижает число неэффективных и небезопасных лечебных подходов, повышает качество предоставляемой помощи и улучшает качество жизни пациентов, оптимизирует расходы в сфере здравоохранения.

В основе данного подхода заложено представление о наличии у всех людей различных характеристик на молекулярном, физиологическом и поведенческом уровне, которые являются индивидуальными [3].

Поскольку любое заболевание представляет собой динамический процесс, а индивидуальные характеристики пациента могут оказывать существенное влияние на прогноз течения заболевания и эффективность лечения, в настоящее время персонализированный подход позволяет оптимизировать имеющиеся стандартные протоколы лечения к индивидуальным особенностям каждого пациента [4].

Таким образом, объектом воздействия является конкретный пациент, его ответ на лечение, клинические и психологические изменения в процессе терапии.

Концепция данного подхода находит свое отражение в базовых принципах, приоритетных направлениях, целях и задачах государственной политики Российской Федерации и Республики Беларусь по развитию индивидуальных подходов к пациенту. На организационном уровне она отражена в Приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 апреля 2018 г. № 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины». В Республике Беларусь персонализированный подход отражен в постановлении Совета Министров Республики Беларусь от 25 сентября 2015 г. № 803 «Об утверждении Концепции социальной реабилитации лиц, страдающих алкоголизмом, наркоманией и токсикоманией, с обязательным привлечением их к труду», приоритетных направлениях мероприятий научного обеспечения Государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность» на 2021–2025 годы.

Системный подход в лечении зависимых от ПАВ лиц включает: комплексность, последовательность, интегрированное сочетание медикаментозных и психотерапевтических методов. Успешность лечения зависит от негативного и позитивного влияния множества психосоциальных факторов, наличия или отсутствия мотивации зависимых лиц на отказ от употребления ПАВ и на проведение необходимого объема лечения, достаточной степени социальной поддержки. Достижение данных целей в процессе лечения и реабилитации возможно благодаря разработке и применению персонализированных программ.

В наркологии потенциал персонализированного подхода применим ко всем стадиям развития зависимых расстройств, включая обоснование целевых терапевтических подходов, прогнозирование возможных рисков и необходимых профилактических мер в краткосрочной и долгосрочной перспективе.

При отсутствии поддерживающей медикаментозной терапии в амбулаторных условиях до 70% лиц с зависимостью от ПАВ возобновляют их употребление в течение года после проведенного им стационарного лечения.

Постепенный переход в наркологии от стандартных лечебных тактик к персонализированному подходу может способствовать развитию профилактики зависимых от ПАВ расстройств, поскольку становится возможным выявление индивидуальных характеристик лиц, подверженных более высокому риску формирования зависимости от ПАВ, и построение конкретных предположений об эффективности профилактических вмешательств [3].

Разработка персонализированных программ лечения зависимых от ПАВ лиц требует тщательного подбора методов медицинской реабилитации на этапе стационарного лечения и последовательной ресоциализации и реадaptации в амбулаторных условиях. Персонализированный подход позволяет оказывать специализированную наркологическую помощь в соответствии с индивидуальными личностными и психоэмоциональными особенностями пациента, что предполагает достижение ремиссий высокого качества.

Стратегии внедрения персонализированных программ со временем должны стать более эффективными и экономически рентабельными. В перспективе персонализированная медицина должна перейти от лечения болезней к их профилактике с учетом их всех индивидуальных факторов.

В наркологии потенциал персонализированного подхода применим ко всем стадиям развития зависимых расстройств, включая обоснование целевых терапевтических подходов, прогнозирование возможных рисков и необходимых профилактических мер в краткосрочной и долгосрочной перспективе.

Персонализированная медицина зависит от результатов новых разработок в области геномики от биомаркеров, функциональных тестов и визуализации. Однако в наркологии все еще в приоритете неинвазивные диагностические процедуры и лечение заболеваний на основе симптомов.

Зависимость от ПАВ оказывает комплексное воздействие на центральную нервную систему: активируя специфические сигнальные каскады, запускается транскрипция и трансляция ряда генов, которые изменяют активность групп нейронов в отдельных областях головного мозга, при этом определенная роль в патогенезе зависимости от ПАВ отводится нейротрофическому фактору мозга (BDNF, brain-derived neurotrophic factor).

BDNF может являться маркером депрессивных проявлений, тревожности, когнитивных нарушений, в структуре зависимых расстройств и суицидальном поведении. Предполагается, что поиск и валидизация периферического уровня BDNF может использоваться в оценке эффективности терапевтической активности: объективной оценке клинического состояния пациента, прогноза результата лечения, своевременной индивидуальной коррекции объема и методов предоставляемых мер.

В патогенезе зависимых расстройств определенная роль принадлежит BDNF: активизация специфических сигнальных каскадов запускает транскрипцию и трансляцию ряда генов, что приводит к снижению количества BDNF, изменению активности нейронных ответов в отдельных областях головного мозга, что в итоге оказывает значительное воздействие на функционирование ЦНС [5].

Хроническая интоксикация при приеме ПАВ приводит к возникновению характерных органических структурных изменений в органах и системах организма, лежит в основе значительных нарушений аффективной сферы [6]. Сочетание зависимости от ПАВ и депрессии сопряжено с большей степенью дезадаптации и высоким риском суицида [7]. Депрессия и зависимость от ПАВ имеют двунаправленную взаимосвязь, потенцируя риск развития каждого из них в два раза [6]. При присоединении аффективного расстройства утяжеляется течение синдрома зависимости от ПАВ и создается порочный круг взаимоподкрепления одного расстройства другим, увеличивается риск рецидива депрессии и злоупотребления ПАВ, повышается суицидальный риск, возрастает частота и длительность госпитализаций, снижается терапевтическая активность психотропных средств, усугубляются нарушения социальной и семейной адаптации [8].

Ряд исследований показывает, что полиморфизм в BDNF-гене ассоциирован с повышенным суицидальным риском [9]. Так же, как и в случае аффективных расстройств, посмертная экспертиза показывает, что у лиц, совершивших суицид, выявляется резко сниженное содержание BDNF в основных мозговых структурах, где осуществляется синтез данного белка [10].

BDNF играет важную роль в развитии и функционировании ЦНС и может вносить существенный вклад в формирование различных патологических состояний. Данный тип белков обладает выраженными нейрозащитными свойствами, угнетает клеточный апоптоз и стимулирует рост холинергических нервных волокон [11, 12].

Таким образом, патологические изменения системы нейротрофического фактора могут привести к нарушениям нервной регенерации, структурным аномалиям в головном мозге, снижению нейронной пластичности, что в итоге приведет к дефициту адаптивных способностей и специфических когнитивных функций, таких как пространственное обучение, распознавание образов и контекстуальная память.

Большую роль в снижении BDNF у лиц с депрессией играет психосоциальный стресс [13]. Нейротоксическое действие стресса способно нарушать функционирование определенных областей мозга (гиппокамп, миндалина и префронтальная кора) и вызывать опосредованные ими когнитивные и аффективные нарушения [14].

Уровень BDNF в сыворотке крови может рассматриваться не только как биологический маркер депрессивного расстройства, но и как показатель эффективности фармакотерапии антидепрессантами. Исследователи отмечают наличие взаимосвязи между BDNF и процессом выздоровления: повышение концентрации BDNF в процессе лечения имело положительную корреляцию со степенью улучшения состояния пациентов с депрессией [15]. Повышение уровня периферического BDNF, наблюдаемое у лиц с депрессией, проходящих психотерапию или фармакотерапию, коррелирует с улучшением памяти и обучения и с уменьшением выраженности симптомов этого расстройства.

Эффективность терапии антидепрессантами связана с их непосредственным воздействием на процессы нейрогенеза и нейрональной пластичности. Патогенез депрессивных расстройств во многом связан с воздействием стрессогенных факторов при отсутствии адаптивной пластичности. Антидепрессанты препятствуют снижению экспрессии BDNF в структурах головного мозга, задействованных в патофизиологии депрессии [15]. Низкий уровень BDNF в сыворотке крови является следствием хронификации расстройства, а не фактором, способствующим его возникновению [5].

BDNF может являться маркером оценки степени тяжести депрессивных и зависимых расстройств, суицидального поведения.

Персонализированный подход в психиатрии и наркологии распространяется сейчас на фармакотерапию, психотерапевтические интервенции, изменение образа жизни и их сочетание. Дальнейший прогресс в понимании механизмов патогенеза наркологических заболеваний и выявления причинных факторов на индивидуальном уровне пациента открывает возможности для развития персонализированной наркологии [5–7].

Такой подход позволяет создавать стратегии внедрения персонализированных программ, которые со временем должны стать более эффективными и экономически рентабельными.

Динамика, масштаб и специфика исследований нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) как биологического фактора в рамках персонализированного подхода, оказывающего влияние на эффективность лечения пациентов с зависимостью от психоактивных веществ (по данным PubMed)

Персонализированная медицина открывает междисциплинарный подход к лечению, диагностике и профилактике заболеваний [1, 2], на основе которого происходит развитие в современной наркологии. Одной из предпосылок развития данного направления медицины является развитие фармакогенетики. В основе новой

направленности лежит индивидуальный прогноз развития заболевания, выбор метода лечения в зависимости от состояния биомаркеров пациента.

Персонализированный подход к лечению лиц с зависимостью от ПАВ согласуется с биопсихосоциальной моделью развития зависимых расстройств. В рамках биопсихосоциальной модели можно выделить факторы, оказывающие влияние не только на формирование зависимых расстройств, но и на эффективность проводимого лечения. В качестве биологического фактора в рамках персонализированного подхода к профилактике и лечению наркологических заболеваний используется система молекулярно-генетического профиля дофаминовой нейромедиаторной системы [1, 16]. Метод основан на выявлении генетических маркеров (полиморфизма генов, регулирующих работу дофаминовой системы головного мозга) с целью установления высокого или низкого риска развития алкогольной и опиоидной зависимости.

Определение уровня генетического риска развития наркологического заболевания позволяет использовать полученные данные в качестве весомого аргумента в процессе мотивации зависимых лиц с целью повышения приверженности к лечению и удержания в реабилитационной программе. Изучение приверженности к лечению зависимых от ПАВ лиц показало, что пациенты с высоким риском развития заболевания дольше находятся в программе реабилитации, а пациенты со средним и низким риском раньше прерывают программу, что приводит к срыву и рецидиву заболевания [17]. Исследование влияния семейной отягощенности показало, что у лиц с зависимостью от наркотиков готовность к реабилитации значительно снижена и требует последовательного применения тщательно подобранных мотивационных стратегий [18]. Для определения риска возникновения тяжелых осложнений синдрома отмены алкоголя (алкогольный делирий и судорожные припадки) в настоящее время применяются и другие биологические маркеры – гены, контролирующие работу фермента дофамин-бета-гидроксилазы (DBH) и белка – переносчика дофамина (DAT) [19]. Многие исследования подтверждают, что нарушение серотониновой нейромедиации является одним из звеньев патогенеза зависимости от ПАВ [20, 21]. Полиморфизм в генах, контролирующих работу серотониновой системы головного мозга, связан с проявлениями психических и поведенческих расстройств [20–23]. Полиморфизм в генах, контролирующих работу серотониновой системы и нейропластических процессов головного мозга, значительно влияет на эффективность проведения мотивационной работы, качество реабилитационных мероприятий и длительность ремиссии у пациентов с зависимостью от ПАВ [22, 23].

Нейротрофический фактор головного мозга может выступать в качестве биологического фактора в рамках персонализированного подхода и биопсихосоциальной модели. Ряд исследований подтвердил, что нейротрофический фактор головного мозга стимулирует рост и дифференцировку новых серотонинергических, дофаминергических и холинергических нейронов, рост аксонов и дендритов, образование новых синаптических связей, принимает участие в процессах долговременной памяти и способности к обучению и других процессах нейропластичности головного мозга [24–26]. BDNF проявляет широкий спектр биологической активности в нервной ткани на разных стадиях онтогенеза: он участвует в процессах выживания и дифференцировки стволовых клеток – предшественников нейронов, синаптогенезе, формировании нейронных сетей, а также участвует в передаче нервного импульса как нейромодулятор и нейромедиатор.

Нейротрофический фактор головного мозга участвует в развитии и функционировании центральной нервной системы и может вносить существенный вклад в формирование различных патологических состояний, он обладает выраженными нейрозащитными свойствами, угнетает клеточный апоптоз и стимулирует рост холинергических нервных волокон [11, 12].

Проведенный метаанализ показывает, что содержание BDNF в дорсальном гиппокампе, отвечающем за процессы кратковременной памяти, значительно выше, нежели в вентральном гиппокампе, чьи функции связаны преимущественно с эмоциональным поведением [12], что подтверждает тесную связь BDNF с когнитивным функционированием. Более низкие уровни BDNF в мозге обнаруживают тесную взаимосвязь с личностной тревожностью [15, 27].

По данным ряда доказательных исследований, BDNF связан с развитием психических заболеваний, в том числе наркологической патологии [28, 29]. В некоторых исследованиях показано, что процессы, запускаемые BDNF в головном мозге, могут являться одним из звеньев формирования зависимости от ПАВ [29].

Прогрессирование процесса зависимости от ПАВ взаимосвязано со снижением потенциала активности групп нейронов в отдельных областях головного мозга и снижением количества нейротрофического фактора мозга [5]. Таким образом, патологические изменения системы нейротрофического фактора приводят к нарушениям нервной регенерации и снижению нейронной пластичности. Значительное снижение уровня BDNF у зависимых от ПАВ лиц приводит к нарушению когнитивного контроля и процессов саморегуляции, нарушению способности сдерживать патологическое влечение и зависимое поведение, подавлять импульсивную реакцию в ответ на нерелевантные стимулы. Нарушение количества BDNF не только оказывает влияние на пластичность нейронов, но и приводит к снижению функционирования когнитивной сферы: активности, устойчивости и концентрации внимания, дезорганизации исполнительных функций (нарушению объема и точности воспроизведения следов памяти, усвоения необходимой информации, затормаживанию темпа мыслительного процесса), что ведет к нарушению обучаемости и общему снижению потенциала когнитивных функций [30, 31].

Полиморфизм BDNF гена rs6265 затрагивает процессы проявления когнитивного и эмоционального потенциала, оказывая влияние на способность и скорость восприятия и усвоения новой информации пациентами [32]; вместе с серотониновой системой влияет на формирование наркологической патологии [33], в том числе на развитие зависимости от ПАВ [34].

Накоплено достаточно материала, свидетельствующего о перспективности использования BDNF в лечении неврологических и психических заболеваний [35, 36], наркологической патологии, в частности опиоидной зависимости [37]. BDNF может играть роль в восстановительных процессах в период отмены алкоголя посредством регуляции нейрогенеза.

Выявлено, что лица с зависимостью от алкоголя имеют низкий уровень BDNF в крови, который заметно повышается во время синдрома отмены, и это позволяет учитывать данный показатель в определении степени тяжести абстинентного состояния. В свою очередь, низкий уровень BDNF способствует процессу атрофии нейронов коры головного мозга и потенцирует развитие зависимости от алкоголя [38].

Определение уровня нейротрофина в сыворотке крови может учитываться как биологический маркер депрессивного расстройства и показатель эффективности фармакотерапии антидепрессантами. Исследователи отмечают повышение концентрации данного полипептида в процессе лечения депрессии и его положительную корреляцию со степенью улучшения состояния пациента [15]. Повышение уровня периферического BDNF, наблюдаемое у лиц с депрессией, проходящих психотерапию или фармакотерапию, коррелирует с улучшением памяти и обучения и с уменьшением выраженности симптомов этого расстройства.

В ряде исследований показано, что полиморфизм в генах, контролирующих работу серотониновой системы и нейропластических процессов головного мозга, влияет на эффективность усвоения материала во время реабилитационных мероприятий и длительность ремиссии у пациентов с зависимостью от ПАВ [39, 40], а полиморфизм rs6265 гена BDNF связан с предрасположенностью к депрессиям [41]. Исследователи полагают, что белок BDNF модулирует эффективность традиционных антидепрессантов, содержание в плазме BDNF у пациентов с депрессивными расстройствами достоверно снижается, а повышается при лечении антидепрессантами [39, 40].

Полиморфизм rs6265 гена BDNF связан с повышенным риском развития и тяжестью протекания аффективного биполярного расстройства [42], большой депрессии [43], шизофрении [44], различных тревожных расстройств [45], ранней деменции [46]. В исследовании с общей выборкой из 796 пациентов с большим депрессивным расстройством установлено, что полиморфизм в гене BDNF связан с увеличением суицидального поведения при назначении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [43]. Есть данные, свидетельствующие о том, что полиморфизм rs6265 гена BDNF участвует в формировании таких черт личности, как «поиск новизны» и личностных черт, связанных с агрессивным поведением [47, 48]. Полиморфизм гена BDNF оказывает влияние ответа на антидепрессивную терапию и скорость наступления ремиссии при аффективных расстройствах [49].

Полученные результаты разных исследований подтверждают перспективность использования полиморфизма гена в качестве биологического маркера в рамках персонализированного подхода к диагностике и лечению зависимых от ПАВ лиц.

Исходя из патогенетических механизмов формирования зависимых расстройств [49], как и в основе синдрома отмены ПАВ, так и формировании депрессивных расстройств лежит нарушение обмена нейромедиаторов. В многочисленных исследованиях зависимых от ПАВ лиц доказана эффективность применения антидепрессантов, в частности селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), в лечении коморбидных расстройств с присоединением аффективного спектра [50].

Рядом авторов подчеркивается важность уровня проникновения антидепрессантов через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в ЦНС. За проникновение антидепрессантов через ГЭБ отвечает транспортный белок Р-гликопротеин, расположенный на эндотелии церебральных сосудов и кодирующийся геном MDR1. Полиморфизм гена MDR1 может приводить к снижению активности Р-гликопротеина и повышенному проникновению антидепрессантов в ЦНС. Это в свою очередь приводит к высокой эффективности препаратов и ведет к развитию нежелательных реакций центрального генеза [51].

В исследованиях лечения пациентов с большим депрессивным расстройством отмечено, что полиморфизм в гене MDR1 связан с эффективностью приема

антидепрессанта из группы СИОЗС эсциталопрама. Авторы сделали вывод, что полиморфизм в гене MDR1 может являться не только индикатором тяжести депрессии, но и ответа на лечение эсциталопрамом [51, 52].

Согласно современным представлениям в развитии персонализированного подхода большую роль в эффективности психофармакотерапии играет активность ферментов микросомального окисления цитохромов P-450 [53]. Система цитохромов участвует в расщеплении множества эндогенных и экзогенных соединений, в том числе и антидепрессантов. Важнейшим фактором, определяющим активность изоферментов цитохрома P-450, является полиморфизм генов, кодирующих эти ферменты. Наиболее полиморфные и изученные – это гены CYP2D6 и CYP2C19. В соответствии с унаследованным полиморфизмом CYP2D6 и CYP2C19 пациент может быть отнесен к группе медленного, среднего, быстрого и сверхбыстрого метаболизма [53, 54]. Было установлено, что повышенный риск нежелательных токсических реакций наблюдается у пациентов с медленным метаболизмом, в то же время при сверхбыстром метаболизме не достигается терапевтической концентрации лекарственного средства в крови, что ведет к отсутствию эффекта и терапевтической толерантности [53].

В зарубежной литературе представлено большое количество исследований, показывающих прямую связь эффективности и безопасности проводимой терапии СИОЗС и полиморфизмом генов CYP у пациентов с депрессивными расстройствами. В частности, показана связь полиморфизма CYP2D6 и CYP2C19 с концентрацией СИОЗС и их метаболитов в плазме крови [54]. В других работах показана связь полиморфизма CYP2D6 и CYP2C19 со степенью выраженности нежелательных реакций на фоне лечения СИОЗС [55].

Ряд фундаментальных исследований в области наркологии показывают связь полиморфизма генов, контролирующей активность изоферментов системы цитохромов печени P-450 (CYP), с эффективностью и безопасностью терапии антидепрессантами, нормотимиками и транквилизаторами психических расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью [51, 53].

Изучению персонифицированного подхода в лечении зависимых расстройств предшествовали исследования, подтвердившие, что полиморфизм 5-HTTRPL может использоваться в качестве биомаркера развития психических расстройств. Аллель S связан с развитием психоэмоциональных нарушений (депрессии, посттравматического стрессового расстройства), алкогольной зависимости. Носители аллеля L отличаются повышенной возбудимостью, агрессивным и антисоциальным поведением. Полиморфизм гена 5-HTTRPL оказывает влияние на особенности темперамента и доминирующее настроение человека [53, 55].

В многочисленных исследованиях показана роль наиболее изученного полиморфизма 5-HTTRPL гена SLC6A4, кодирующего транспортер серотонина (5-HTT) в ЦНС, в качестве биомаркера в рамках персонифицированной терапии СИОЗС.

Установлена связь клинических признаков алкогольной зависимости с носительством генотипа LL и аллеля L гена 5-HTTRPL. Были выделены фенотипические признаки алкогольной зависимости, связанные с носительством аллеля L: раннее начало употребления алкоголя, выраженное первичное влечение к алкоголю, регулярность приема спиртного. Отмечено, что генотип SS связан с низкой устойчивостью к стрессу и у лиц с алкогольной зависимостью, имеющих генотип SS гена 5-HTTRPL,

для достижения длительной ремиссии необходим комплексный подход, включающий комбинацию медикаментозного лечения СИОЗС и психотерапии. У лиц с алкогольной зависимостью и генотипом LL гена 5-HTTRPL для достижения длительной ремиссии наиболее эффективна монотерапия СИОЗС [56].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Концепция персонализированного подхода становится все более востребованной в наркологии. Потенциал персонализированного подхода применим ко всем стадиям развития зависимых расстройств, включая обоснование целевых лечебных программ, прогнозирование возможных рисков и необходимых профилактических мер в краткосрочной и долгосрочной перспективе. Такой подход является пациент-ориентированным и способствует реализации превентивной стратегии медицинской помощи для лиц с зависимостью от ПАВ, снижает число неэффективных и небезопасных лечебных подходов, повышает качество предоставляемой помощи и улучшает качество жизни пациентов, оптимизирует расходы в сфере здравоохранения.

Накоплено достаточно материала, свидетельствующего о перспективности использования BDNF в лечении лиц с зависимостью от ПАВ.

Выявлено, что лица с зависимостью от алкоголя имеют низкий уровень BDNF в крови, который заметно повышается во время синдрома отмены, что позволяет учитывать данный показатель в определении степени тяжести абстинентного состояния. В свою очередь низкий уровень BDNF способствует процессу атрофии нейронов коры головного мозга и потенцирует развитие зависимости от ПАВ. BDNF может являться маркером депрессивных проявлений, тревожности, когнитивных нарушений, в структуре зависимых расстройств и суицидальном поведении. Предполагается, что поиск и валидизация периферического уровня BDNF может использоваться в оценке эффективности терапевтической активности: объективной оценке клинического состояния пациента, прогноза результата лечения, своевременной индивидуальной коррекции объема и методов предоставляемых мер.

Разработка персонализированных программ лечения зависимых от ПАВ лиц требует тщательного подбора методов медицинской реабилитации на этапе стационарного лечения и последовательной ресоциализации и реадaptации в амбулаторных условиях для достижения ремиссий высокого качества, восстановления социального и трудового статуса.

Проведенный аналитический обзор доказательных исследований показал значительную роль нейротрофического фактора головного мозга как важного биологического фактора в структуре персонализированного подхода, оказывающего влияние на эффективность лечения лиц с зависимостью от психоактивных веществ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sychev D.I., Kukes V.G. A model for introducing personalized medicine technologies into clinical practice: the view of a clinical pharmacologist. *Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medicinal Products. Regulatory research and examination of medicines*. 2013;3:53–54. (In Russian)
2. Beitelshes A.L., Voora D., Lewis J.P. Personalized antiplatelet and anticoagulation therapy: applications and significance of pharmacogenomics. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2015;9(8):43–61. doi: 10.2147/PGPM.S52900.
3. Goetz L.H., Schork N.J. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertility and sterility*. 2018;109(6):952–963. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.006>

4. Dedov I.I., Peterkova V.A., Malievsky O.A., Shiryayeva T.Y. *Pediatric endocrinology*. M: GEOTAR-Media, 2019; 256 p. (In Russian)
5. Bus B.A. et al. Chronic depression is associated with a pronounced decrease in serum brain-derived neurotrophic factor over time. *Molecular Psychiatry*. 2015;20(5):602–608. doi: <https://doi.org/10.1038/mp.2014.83>
6. Lacadie K., Seo D., Tuit K., Hong K., Constable R., Sinha R. Disrupted ventromedial prefrontal function, alcohol craving, and subsequent relapse risk. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:727–739. doi: [10.1001/jamapsychiatry.2013.762](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.762)
7. Brun E.A. et al. Mental and behavioral disorders caused by the use of psychoactive substances. Substance Dependence Syndrome. *Clinical guidelines. Narcology*. 2018;17(8):3–32. (In Russian)
8. Schosser A. et al. The impact of BDNF polymorphisms on suicidality in treatment-resistant major depressive disorder: a European multicenter study. *International journal of neuropsychopharmacology*. 2017;20(10):782–787. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx028>
9. Deveci A. et al. Serum BDNF levels in suicide attempters related to psychosocial stressors: a comparative study with depression. *Neuropsychobiology*. 2007;56(2–3):93–97. <https://doi.org/10.1159/000111539>
10. Vyalova N.M., Levchuk L.A. The role of BDNF in the formation of depressive disorders. *Basic research*. 2014;4(10):25. (In Russian)
11. Gudasheva T.A. et al. Brain neurotrophic factor and its low molecular weight mimetics. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2017;3:3–13. (In Russian)
12. Lyashkovskaya S.V. On the classification of psychotherapeutic targets and its use to improve the quality of psychotherapy in patients with neurotic disorders. *Bulletin of psychotherapy*. 2016;59:7–28. (In Russian)
13. Levchuk L.A. The role of BDNF in the pathogenesis of neurological and mental disorders. *Modern problems of science and education*. 2018;6:58–58. (In Russian)
14. Kibitov A.O. *Genetic aspects of narcological diseases. Monograph*. Moscow: Prometheus Publishing House, 2021; 321 p. (In Russian)
15. Isaev R.N., Kibitov A.O., Chuprova N.A., Brodyansky V.M. The effectiveness of a comprehensive rehabilitation program and the genetic risk of developing narcological diseases: a pilot study. *Questions of narcology*. 2015;1:57–71. (In Russian)
16. Kibitov A.O., Babicheva L.P., Chuprova N.A. Negative effect of family burden on the readiness of inpatients with drug addiction to undergo a rehabilitation program. *Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov*. 2018;118 (2):65–73. (In Russian)
17. Shuvalov S.A., Chuprova N.A., Brodyansky V.M., Romashkin R.A., Shchurina A.V., Yasinovskaya T.N. Clinical and genetic markers of the risk of developing acute alcoholic psychoses and convulsive seizures in patients with alcohol dependence. *Russian psychiatric journal*. 2014;6:41–50. (In Russian)
18. Rokhlina M.L. *Drug addiction. Substance abuse: mental disorders and behavioral disorders associated with the use of psychoactive substances*. Moscow: Litterra, 2010; 255 p. (In Russian)
19. The Reward Circuit: How the Brain Responds to Methamphetamine. National Institute on Drug Abuse (NIDA). Available at: <https://www.drugabuse.gov/videos/reward-circuit-how-brain-responds-to-methamphetamine> (Accessed 12/09/2021).
20. Peregud D.I. Imbalance of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a factor in the pathogenesis of alcohol dependence. *Questions of narcology*. 2016;9:29–41. (In Russian)
21. Poltavskaya E.G., Mikhailitskaya E.V., Fedorenko O.Yu. et al. Study of the contribution of polymorphic variants of the HTR2A and HTR2C serotonin receptor genes to the development of alcohol dependence. *Successes of modern science and education*. 2016;8(12):26–31. (In Russian)
22. Poplevchenkov K.N., Agibalova T.V., Zastrozhin M.S. Polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene in patients with dependence on psychostimulants. *Narcology*. 2021;20(1):32–38. doi: [10.25557/1682-8313.2021.01.32-38](https://doi.org/10.25557/1682-8313.2021.01.32-38). (In Russian)
23. Poplevchenkov K.N., Agibalova T.V., Zastrozhin M.S. *Personalized approach to the rehabilitation of patients with dependence on psychostimulants: guidelines*. M: GBUZ "MNPC of Narcology DZM"; 2022; 28 p. (In Russian)
24. Gudasheva T.A., Tarasyuk A.V., Povarnina P.Yu., Seredenin S.B. Brain neurotrophic factor and its low molecular weight mimetics. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2017;3:3–5. (In Russian)
25. Popova N.K., Ilchibaeva T.V., Naumenko V.S. Neurotrophic factors (BDNF, GDNF) and the serotonergic system of the brain. *Biochemistry*. 2017;82(3):449–450. doi: [10.1134/s0006297917030099](https://doi.org/10.1134/s0006297917030099) (In Russian)
26. Kowiański P., Lietzau G., Czuba E., Waśkow M., Steliga A., Moryś J. BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cell Mol Neurobiol*. 2018;38(3):579–593. doi: [10.1007/s10571-017-0510-4](https://doi.org/10.1007/s10571-017-0510-4).
27. Golovko A.I. Neurotrophic factors of the brain. Neurochemical and narcological aspects. *Neurochemistry*. 2008;25(4):261–271. (In Russian)
28. Kibitov A.O., Solovieva M.G., Brodyanskii V.M. Pilot study of genetic risk markers for Internet addiction: the role of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and dopamine receptor type 4 (DRD4) genes. *Questions of narcology*. 2019;6:27–72. (In Russian)
29. McGrath A.G., Briand L.A. A potential role for microglia in stress- and drug-induced plasticity in the nucleus accumbens: A mechanism for stress-induced vulnerability to substance use disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;107:360–369. doi: [10.1016/j.neubiorev.2019.09.007](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.09.007).
30. Crist R.C., Reiner B.C., Berrettini W.H. A review of opioid addiction genetics. *Curr Opin Psychol*. 2019;27:31–35. doi: [10.1016/j.copsyc.2018.07.014](https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2018.07.014)
31. Huang Z., Wu D., Qu X., Li M., Zou J., Tan S. BDNF and nicotine dependence: associations and potential mechanisms. *Rev Neurosci*. 2020; 3:/j/revneuro.ahead-of-print/revneuro-2020-0044/revneuro-2020-0044.xml. doi: [10.1515/revneuro-2020-0044](https://doi.org/10.1515/revneuro-2020-0044)
32. Hang P.Z., Ge F.Q., Li P.F., Liu J., Zhu H., Zhao J. The regulatory role of the BDNF. TrkB pathway in organ and tissue fibrosis. *Histol Histopathol*. 2021;36(11):1133–1143. doi: [10.14670/HH-18-368](https://doi.org/10.14670/HH-18-368)
33. Zaki N., Saleh E., Elwasify M., Mahmoud E., Zaki J., Spence D.W., BaHammam A.S., Pandi-Perumal S.R. The association of BDNF gene polymorphism with cognitive impairment in insomnia patients. *Neuropsychopharmacology*. 2019;88:253–264. doi: [10.1016/j.pnpbp.2018.07.025](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.07.025)
34. Popova N.K., Naumenko V.S. Neuronal and behavioral plasticity: the role of serotonin and BDNF systems tandem. *Expert Opin Ther Targets*. 2019;23(3):227–239. doi: [10.1080/14728222.2019.1572747](https://doi.org/10.1080/14728222.2019.1572747) (In Russian)
35. Iamjan S.A., Thanoi S., Watikinkorn P., Fachim H., Dalton C.F., Nudmamud-Thanoi S., Reynolds G.P. Changes of BDNF exon IV. *Epigenomics*. 2021;13(12):953–965. doi: [10.2217/epi-2020-0463](https://doi.org/10.2217/epi-2020-0463).
36. Miranda-Lourenço C., Ribeiro-Rodrigues L., Fonseca-Gomes J., Tanqueiro S.R., Belo R.F., Ferreira C.B., et al. Challenges of BDNF-based therapies: From common to rare diseases. *Pharmacol Res*. 2020;162:105281. doi: [10.1016/j.phrs.2020.105281](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105281).
37. Palasz E., Wysocka A., Gasiorowska A., Chalimoniuk M., Niewiadomski W., Niewiadomska G. BDNF as a Promising Therapeutic Agent in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):1170. doi: [10.3390/ijms21031170](https://doi.org/10.3390/ijms21031170).
38. Panchenko L.F., Peregud D.I., Yakovlev A.A., Stepanichev M.Yu., Lazareva N.A., Onufriev M.V., Gulyaeva N.V. Advances in the study of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) under the action of opiates. *Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology*. 2013;1(76):53–58. (In Russian)
39. Jiang C., Lin W.J., Saltou S.R. Role of a VGF/BDNF/TrkB Autoregulatory Feedback Loop in Rapid-Acting Antidepressant Efficacy. *J Mol Neurosci*. 2019;68(3):504–509. doi: [10.1007/s12031-018-1124-0](https://doi.org/10.1007/s12031-018-1124-0).

40. Duman R.S., Deyama S., Fogaça M.V. Role of BDNF in the pathophysiology and treatment of depression: Activity-dependent effects distinguish rapid-acting antidepressants. *Eur J Neurosci.* 2021;53(1):126–139. doi: 10.1111/ejn.14630.
41. Schröter K., Brum M., Brunkhorst-Kanaan N., Tole F. et al. Longitudinal multi-level biomarker analysis of BDNF in major depression and bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2020;270(2):169–181. doi: 10.1007/s00406-019-01007-y.
42. Lee S.Y., Wang T.Y., Lu R.B., Wang L.J., Chang C.H., Chiang Y.C., Pan C.C., Tsai K.W. Plasma BDNF and Cytokines Correlated with Protein Biomarkers for Bipolar II Disorder. *J Pers Med.* 2021;11(12):1282. doi: 10.3390/jpm11121282.
43. Peng S., Li W., Lv L., Zhang Z., Zhan X. BDNF as a biomarker in diagnosis and evaluation of treatment for schizophrenia and depression. *Discov Med.* 2018;26(143):127–136.
44. Chang H.A., Fang W.H., Liu Y.P., Tzeng N.S., Shyu J.F., Wan F.J., Huang S.Y., Chang T.C., Chang C.C. BDNF Val Met polymorphism to generalized anxiety disorder pathways: Indirect effects via attenuated parasympathetic stress-relaxation reactivity. *J Abnorm Psychol.* 2020;129(3):237–247. doi: 10.1037/abn0000507.
45. Brown D.T., Vickers J.C., Stuart K.E., Cechova K., Ward D.D. The BDNF Val66Met Polymorphism Modulates Resilience of Neurological Functioning to Brain Aging and Dementia: A Narrative Review. *Brain Sci.* 2020;10(4):195. doi: 10.3390/brainsci10040195.
46. Ren F., Ma Y., Zhu X., Guo R., Wang J., He L. Pharmacogenetic association of bi- and triallelic polymorphisms of SLC6A4 with antidepressant response in major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2020;273:254–264. doi: 10.1016/j.jad.2020.04.058.
47. Vinnikova M.A., Komarov S.D. The place of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in the treatment of depressive disorders in alcohol dependence. *Questions of narcology.* 2021;9(204):43–56. (In Russian)
48. Breitenstein B., Scheuer S., Brückl T.M., Meyer J., Ising M., Uhr M., Holsboer F. Association of ABCB1 gene variants, plasma antidepressant concentration, and treatment response: Results from a randomized clinical study. *J Psychiatrist Res.* 2016;73:86–95. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.11.010.
49. Lin K.M., Chiu Y.F., Tsai I.J., Chen C.H. et al. ABCB1 gene polymorphisms are associated with the severity of major depressive disorder and its response to escitalopram treatment. *Pharmacogenet Genomics.* 2011;21(4):163–70. doi: 10.1097/FPC.0b013e32833db216.
50. Waring R.H. Cytochrome P450: genotype to phenotype. *Xenobiotica.* 2020;50(1):9–18. doi: 10.1080/00498254.2019.1648911.
51. Milosavljevic F., Bukvic N., Pavlovic Z., Miljevic C., Pešić V., Molden E. et al. Association of CYP2C19 and CYP2D6 Poor and Intermediate Metabolizer Status With Antidepressant and Antipsychotic Exposure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2021;78(3):270–280. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3643.
52. Rahikainen A.L., Vauhkonen P., Pett H., Palo J.U. et al. Completed suicides of citalopram users – the role of CYP genotypes and adverse drug interactions. *Int J Legal Med.* 2019;133(2):353–363. doi:10.1007/s00414-018-1927
53. Zastrozhin M.S., Sychev D.A., Grishina E.A., Ryzhikova K.A. et al. Effect of CYP3A5 gene polymorphism on the efficacy and safety profile of haloperidol in patients with alcohol dependence. *Narcology.* 2016;15(12):42–46. (In Russian)
54. Zastrozhin M.S., Sychev D.A., Grishina E.A., Dyuzhev D.V., Savchenko L.M., Pakhomov S.R., Vlasovskikh R.V., Ivanyuk A.V., Vdovina M.N., Bryun E.A. Pharmacogenetic approach to prescribing benzodiazepines for the treatment of comorbid patients with anxiety disorders suffering from alcohol dependence. *Narcology.* 2017;16(4):81–90. (In Russian)
55. Greenberg B.D., Li Q., Lucas F.R., Hu S., Sirota L.A., Benjamin J., Lesch K.P., Hamer D., Murphy D.L. Association between the serotonin transporter promoter polymorphism and personality traits in a primarily female population sample. *Am J Med Genet.* 2000;3:96(2):202–16. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(20000403)96:2<202::aid-ajmg16>3.0.co;2-j.
56. Kopytov A.V. Pharmacotherapy of alcohol dependence, taking into account the clinical and genetic features of the serotonin neurotransmitter system. *Medical Journal.* 2015;4(54):70–76. (In Russian)