

Анализ ассоциации гена *PRDM12* с болевой чувствительностью у лиц с зависимостью от психоактивных веществ

Полтавская Е.Г., Савочкина Д.Н.

Научно-исследовательский институт психического здоровья ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия
634014, Томск, ул. Алеутская, 4

Ранняя диагностика предрасположенности к употреблению психоактивных веществ (ПАВ) и формированию зависимости является актуальной проблемой аддиктологии. В развитии зависимости от ПАВ задействована система вознаграждения, которая также играет ключевую роль в модуляции ноцицепции. *PRDM12*, связанный с врожденной нечувствительностью к боли, участвует в нейрогенезе и влияет на свойства нервных клеток.

Цель исследования — сравнительная оценка болевой чувствительности при психических и поведенческих расстройствах, вызванных употреблением ПАВ, у здоровых лиц и у лиц с эпизодическим употреблением ПАВ в зависимости от генотипа rs10121864 гена *PRDM12*.

Пациенты и методы. Обследовано 103 пациента с зависимостью от ПАВ (F1x.2), 114 условно здоровых лиц (контроль) и 36 лиц, эпизодически употребляющих ПАВ (группа риска). Порог болевой чувствительности и переносимость боли определяли методом тензоалгометрии; субъективную оценку болевых порогов — с помощью визуальной аналоговой шкалы. Выполнено генотипирование по полиморфизму rs10121864 гена *PRDM12*.

Результаты и обсуждение. Распределение генотипов rs10121864 гена *PRDM12* в группах сравнения статистически значимо различалось. Расчет отношения шансов (ОШ) показал, что у лиц, эпизодически употребляющих ПАВ, риск развития зависимости от ПАВ в несколько раз выше в случае носительства мутантного аллеля А (ОШ 2,52; 95% доверительный интервал, ДИ 1,42–4,50) rs10121864 и его гомозиготного генотипа АА (ОШ 6,66; 95% ДИ 1,50–29,54), чем при носительстве альтернативных генотипов. Также была выявлена ассоциация rs10121864 *PRDM12* с показателем субъективной оценки болевой чувствительности у лиц с зависимостью от ПАВ. Так, у носителей мутантного аллеля А (генотипы АА и АГ) данный показатель был значимо ниже, чем у носителей генотипа GG.

Заключение. Установлены ассоциации аллеля А и генотипа АА rs10121864 гена *PRDM12* с риском развития зависимости от ПАВ и с показателем субъективного восприятия верхнего болевого порога.

Ключевые слова: аддикция; ноцицепция; ген *PRDM12*.

Контакты: Евгения Григорьевна Полтавская; egboyarko@mail.ru

Для ссылки: Полтавская ЕГ, Савочкина ДН. Анализ ассоциации гена *PRDM12* с болевой чувствительностью у лиц с зависимостью от психоактивных веществ. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(1):27–32.

Analysis of the association of the PRDM12 gene with pain sensitivity in individuals with psychoactive substance dependence
Poltavskaya E.G., Savochkina D.N.

Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
4, Aleutskaya St., Tomsk 634014

Early diagnosis of susceptibility to psychoactive substance (PAS) use and addiction is a pressing problem of addictology. The development of PAS dependence involves a reward system that also plays a key role in the modulation of nociception. The *PRDM12* gene associated with congenital insensitivity to pain is involved in neurogenesis and affects the properties of nerve cells.

Objective: to comparatively assess pain sensitivity in mental and behavioral disorders caused by the use of PASs in healthy individuals and subjects with their occasional uses according to the genotype of rs10121864 in the *PRDM12* gene.

Patients and methods. Examinations were made in 103 patients with addiction to PAS (F1x.2), in 114 apparently healthy individuals (a control group) and in 36 subjects who occasionally used PASs (a risk group). The pain sensitivity threshold and pain tolerance were determined by tensoalgometry; a subjective assessment of pain thresholds was made using a visual analogue scale. Genotyping was performed using the *PRDM12* rs10121864 polymorphism.

Results and discussion. The distribution of the genotypes of *PRDM12* rs101218 was statistically significantly different in the comparison groups. Odds ratio (OR) calculation showed that in the subjects who occasionally used PASs, the risk of their dependence was several times greater than that in carriers of the mutant A allele (OR, 2.52; 95% confidence interval (CI), 1.42–4.50) of rs10121864 and its homozygous genotype AA (OR, 6.66; 95% CI, 1.50–29.54) and in those of alternative genotypes. The *PRDM12* was also found to be associated with the parameter of subjective assessment of pain sensitivity in PAS-dependent subjects. Thus, this parameter was significantly lower in the carriers of the mutant A allele than in those of the GG genotype.

Conclusion. The A allele and AA genotype of *PRDM12* rs10121864 were established to be associated with the risk of PAS dependence and with the parameter of subjective perception of the upper pain threshold.

Key words: addiction; nociception; *PRDM12* gene.

Contact: Evgenia Grigoryevna Poltavskaya; egboyarko@mail.ru

For reference: Poltavskaya EG, Savochkina DN. Analysis of the association of the *PRDM12* gene with pain sensitivity in individuals with psychoactive substance dependence. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(1):27–32.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1-27-32

Переход от случайного употребления наркотиков к аддиктивному расстройству зависит от сочетания врожденных особенностей человека, таких как биологический пол, определенные черты характера (импульсивность, чувствительность, беспокойство, поведение, связанное с риском), и социально-психологических факторов (социально-экономический статус, уровень образования, давление со стороны сверстников, доступность наркотиков, семейное употребление наркотиков, психические травмы) [1, 2]. Кроме этих факторов, выявлены нейронные цепи и молекулярные механизмы, участвующие в развитии и поддержании зависимости [3, 4]. Развитие зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) можно описать как цикл, состоящий из трех этапов: 1) инициация; 2) отрицательный аффект и 3) тяга [5]. Ключевым этапом цикла аддикции является переход от инициации к принудительному употреблению наркотиков [6, 7]. Одним из аспектов этого перехода является переход от употребления наркотиков как целенаправленного поведения к компульсивному поведению, которое, по мнению исследователей, связано с переходом от вентральных кортико-стриарных цепей с участием префронтальной коры и вентромедиального стриатума к более дорзальной цепи, включающей дорсолатеральный стриатум [8].

В развитии зависимости от ПАВ задействована система вознаграждения, в которой ведущую роль играет дофамин. Мезокортиколимбический путь дофамина, включающий вентральную область покрышки, прилежащее ядро и префронтальную кору, рассматривается как общий нейронный субстрат всех наркотических средств [9–11].

Данные клинических и доклинических исследований показывают, что центр вознаграждения мозга играет ключевую роль в модуляции ноцицепции, и адаптация в дофаминергической системе может влиять на несколько сенсорных и аффективных компонентов болевых синдромов [12–14]. Эта адаптация включает изменения уровня высвобожденного дофамина, а также постсинаптические изменения экспрессии рецепторов и концентрации молекул, регулирующих передачу сигнала [15]. Ранее было показано, что формирование зависимости от опиоидов и других ПАВ сопряжено с изменением болевой чувствительности [16]. Эти данные побуждают к дальнейшему изучению молекулярных механизмов, посредством которых центр вознаграждения мозга модулирует боль.

В исследованиях Y.C. Chen и соавт. [17] был определен новый ген — *PRDM12*, связанный с врожденной нечувствительностью к боли у людей. Гены семейства *PRDM* играют важную роль в различных процессах развития организма [18], включая дифференцировку первичных зародышевых клеток [19–21], развитие эмбриона [22] и мейотическую рекомбинацию взрослых клеток [23]. Ген *PRDM12* кодирует эпигенетический регулятор, который является ключевым в процессе мейоза, участвует в нейрогенезе и влияет на свойства нервных клеток [18, 24]. *PRDM12* необходим для разви-

тия сенсорного нейрона и восприятия боли [17, 25–27]. Было показано участие гена *PRDM12* в модуляции ноцицепторов и сенсорных нейронов у эмбрионов *Xenopus* [17]. У мышей ген играет важную роль в нормальном эмбриогенезе и постнатальном развитии [28].

Ранняя диагностика предрасположенности к употреблению ПАВ и формированию зависимости является насущной проблемой клинической и биологической аддиктологии [29]. Предрасположенность к аддиктивному поведению связана с необходимостью чрезмерной сенсорной стимуляции. Генетический фактор широко изучается как фактор предрасположенности к аддиктивным расстройствам [30].

Цель исследования — сравнительная оценка болевой чувствительности у пациентов с психическими и поведенческими расстройствами, вызванными употреблением ПАВ, у здоровых лиц и у лиц с эпизодическим употреблением ПАВ в зависимости от генотипа rs10121864 гена *PRDM12*.

Пациенты и методы. Обследовано 103 пациента (85 мужчин и 18 женщин) с признаками психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением ПАВ (F1x.2), в период постабстинентного состояния, средний возраст — 24 (18–27) года. Группу сравнения (контроль) для пациентов с зависимостью от ПАВ составили 114 условно здоровых лиц (48 мужчин и 66 женщин), сопоставимых по возрасту. Дополнительно обследована группа из 36 лиц (17 мужчин и 19 женщин), эпизодически и случайно употребляющих ПАВ (группа риска, согласно классификации Э.Е. Бехтеля, 1986). **Критерием** включения в исследование являлось получение письменного информированного согласия от всех участников.

Порог болевой чувствительности и переносимость боли определяли с помощью запатентованного нами собственного варианта тензоалгометрии [31]. Для субъективной оценки верхнего (БВ) и нижнего (БН) порогов болевой чувствительности использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ). Посредством тензоалгометрии были проанализированы пороги болевой чувствительности — минимальное болевое ощущение, которое субъект в состоянии распознать (БН), а также порог переносимости боли (БВ). Результаты двух тензоалгометрических методов выражали в условных единицах и ньютонах. ВАШ позволяет получить субъективную оценку БВ и БН.

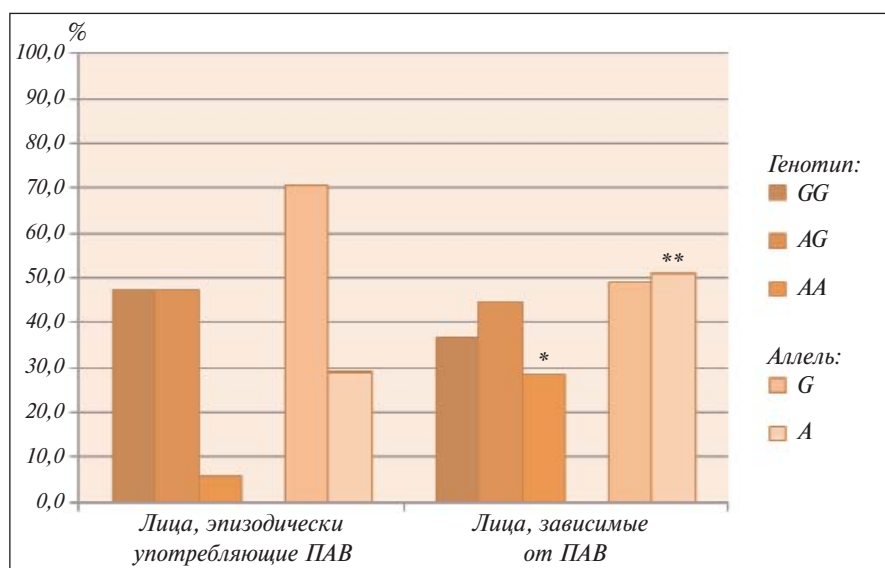
Генотипирование полиморфного варианта rs10121864 *PRDM12* проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на амплификаторе StepOnePlus™ Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США) с использованием наборов TaqMan Validated SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, США).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS 21.0. с использованием непараметрических методов (критериев Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни). Для сравнения качественных признаков применялся критерий χ^2 . Анализ соответствия частот генотипов

Таблица 1. Распределение частот генотипов и аллелей rs10121864 PRDM12 в группах лиц, зависимых от ПАВ, лиц с эпизодическим употреблением ПАВ и в контрольной группе, n (%)

Группа обследованных	ГГ (n=81)	Генотип AG (n=121)	АА (n=51)	Аллель G	Аллель A	Равновесие Харди–Вайнберга χ^2 , p-value	Сравнение групп, χ^2 , p-value
Контроль (здоровые лица)	37 (32,5)	57 (50,0)	20 (17,5)	131 (57,5)	97 (42,5)	0,060, p=0,810	11,372, p=0,023*
Лица, эпизодически употребляющие ПАВ	17 (47,2)	17 (47,2)	2 (5,6)	51 (70,8)	21 (29,2)	0,730, p=0,390	
Лица, зависимые от ПАВ	27 (26,2)	47 (45,6)	29 (28,2)	101 (49,0)	105 (51,0)	0,780, p=0,380	

*Здесь и в табл. 2: уровень значимости p-value < 0,05.



Распределение частот генотипов и аллелей rs10121864 в группе лиц, зависимых от ПАВ, и в группе лиц, эпизодически употребляющих ПАВ. * – $p=0,021$, ** – $p=0,003$.

Значение p рассчитано с поправкой Бонферрони для множественных сравнений

ожидаемым при равновесии Харди–Вайнберга выполнен с помощью точного теста Фишера. Данные представлены как медиана, Ме [25-й; 75-й перцентили].

Результаты. В ходе исследования оценено распределение частот генотипов и аллелей rs10121864 PRDM12 в трех группах сравнения (у лиц, зависимых от ПАВ, у лиц с эпизодическим употреблением ПАВ и у лиц контрольной группы). Распределение генотипов во всех группах соответствовало закону Харди–Вайнберга. Частоты генотипов и аллелей rs10121864 PRDM12 в трех группах статистически значимо различались ($p=0,023$; табл. 1).

Таблица 2. Параметры тензоалгометрии у зависимых от ПАВ мужчин, усл. ед.

Показатель	Носители генотипа GG rs10121864 PRDM12 (n=22)	Носители генотипа AG rs10121864 PRDM12 (n=38)	Носители генотипа AA rs10121864 PRDM12 (n=25)	Значение χ^2 , p-value
БН	10,0 (7,0–12,0)	10,0 (7,0–13,5)	12,0 (9,0–12,0)	$\chi^2=1,370$, $p=0,504$
БВ	15,0 (15,0–16,0)	15,0 (15,0–16,0)	15,0 (15,0–17,0)	$\chi^2=3,608$, $p=0,165$
БН ВАШ	3,5 (2,0–5,0)	3,0 (1,5–4,0)	2,0 (1,0–4,0)	$\chi^2=2,205$, $p=0,332$
БВ ВАШ	7,0 (6,0–8,0)	5,5 (4,0–6,5)	5,5 (4,0–6,0)	$\chi^2=7,361$, $p=0,025^*$

При дальнейшем анализе не выявлено статистически значимых различий при сравнении группы здоровых лиц с группой лиц, зависимых от ПАВ ($\chi^2=3,629$; $p=0,489$), и с группой лиц, эпизодически употребляющих ПАВ ($\chi^2=4,381$; $p=0,336$). В то же время при попарном сравнении с использованием поправки Бонферрони было установлено, что в группе зависимых от ПАВ лиц и в группе лиц, эпизодически употребляющих ПАВ, распределение частоты генотипов rs10121864 различается при уровне $p=0,021$, а распределение частоты аллелей исследуемого полиморфного варианта гена PRDM12 – при уровне значимости $p=0,003$ (см. рисунок).

Анализ данных при сравнении группы зависимых от ПАВ и группы эпизодически употребляющих ПАВ (группа риска) показал, что отношение шансов (ОШ) для мутантного аллеля A rs10121864 составило 2,52 (95% доверительный интервал, ДИ 1,42–4,50), а для гомозиготного генотипа AA – 6,66 (95% ДИ 1,50–29,54). Полученные показатели ОШ можно интерпретировать таким образом, что у лиц, эпизодически употребляющих ПАВ, риск развития зависимости от ПАВ в несколько раз выше при носительстве мутантного аллеля A rs10121864 и его гомозиготного генотипа AA, чем при носительстве альтернативных генотипов.

Был проведен также анализ результатов тензоалгометрии в зависимости от носительства тех или иных генотипов полиморфного варианта PRDM12.

Таблица 3. Параметры тензоалгометрии у зависимых от ПАВ женщин, усл. ед.

Показатель	Носители генотипа GG rs10121864 PRDM12 (n=5)	Носители генотипа AG rs10121864 PRDM12 (n=9)	Носители генотипа AA rs10121864 PRDM12 (n=4)	Значение χ^2 , p-value
БН	8,0 (5,0–11,0)	4,0 (2,0–6,5)	4,0 (2,0–6,0)	$\chi^2=2,103$, p=0,349
БВ	14,0 (12,0–15,0)	12,0 (9,0–15,0)	9,0 (7,0–12,5)	$\chi^2=0,902$, p=0,637
БН ВАШ	3,0 (2,0–4,0)	3,0 (2,0–4,0)	2,0 (1,5–3,0)	$\chi^2=0,591$, p=0,744
БВ ВАШ	9,5 (9,0–10,0)	6,0 (4,5–7,0)	6,0 (5,5–6,5)	$\chi^2=4,752$, p=0,093

Сравнение в группе мужчин с зависимостью от ПАВ выявило достоверные различия для показателя БВ ВАШ в зависимости от носительства различных генотипов по полиморфному варианту rs10121864 PRDM12 (табл. 2). Так, у носителей мутантного аллеля А (генотипы АА и АG) данный показатель был значимо ниже, чем у носителей генотипа GG.

Аналогичные результаты были получены в группе женщин. Сравнение по показателю БВ ВАШ в зависимости от носительства разных генотипов по полиморфному варианту rs10121864 PRDM12 выявило различия на уровне статистической тенденции у лиц женского пола, зависимых от ПАВ ($\chi^2=4,752$; p=0,093; табл. 3). Так, у лиц с зависимостью для носителей генотипа GG этот показатель составил 6,0 (4,0–7,0), а для носителей гетерозиготного аллеля АG – 5,5 (4,5–6,5). Из данных табл. 3 видно, что значение БВ ВАШ у носителей мутантного аллеля А (при генотипах АG и АА) ниже, чем у носителей генотипа GG исследуемого локуса. Различия этого показателя у лиц с разным генотипом указывают на возможный вклад гена PRDM12 в субъективное восприятие болевых ощущений.

Другие показатели болевой чувствительности статистически не различались в группах мужчин и женщин в зависимости от генотипа по локусу rs10121864 PRDM12.

Обсуждение. Исходя из полученных данных, можно предположить, что минорный аллель А rs10121864 гена PRDM12, связанный с нечувствительностью к боли [17], может вносить вклад в восприятие болевых ощущений у женщин с зависимостью от ПАВ, а также у женщин группы риска с эпизодическим употреблением ПАВ, влияя на субъективное восприятие болевых ощущений.

Полученные результаты позволяют полагать, что полиморфный вариант rs10121864 гена PRDM12 может играть роль в субъективном восприятии БВ, что делает данный локус более интересным и актуальным для исследования ноцицепции при различных патологических состояниях, связанных с изменением показателей болевой чувствительности, в частности при аддитивных расстройствах.

Появляется все больше данных о том, что генетические факторы определяют индивидуальные различия в болевой чувствительности. В нашем раннем исследовании с определением субъективного восприятия боли на уровне статистической тенденции была выявлена ассоциация гена SCN9A, кодирующего натриевый канал NaV1.7, который преимущественно экспрессируется в ноцицептивных первичных сенсорных нейронах, где он усиливает деполаризацию [32].

Данные о влиянии генетической компоненты на изменение болевой чувствительности при аддитивных расстройствах позволяют предположить сопряженность предрасположенности к развитию зависимости от ПАВ и врожденных свойств адаптивных механизмов, включая механизмы, модулирующие боль. Предрасположенность к зависимости от ПАВ объясняется недостатком нейромедиации дофамина в системе вознаграждения, которая может быть генетически детерминирована [33, 34]. Ген PRDM12, участвующий в нейрогенезе [18, 24], может влиять на развитие заболеваний, вызванных нарушением нейромедиации. Одновременно с этим показано, что как у героинового наркоманов, так и у лиц, находящихся на длительной терапии наркотическими анальгетиками, наблюдается снижение порогов болевой чувствительности [35–38]. Таким образом, гены, связанные с болью, в том числе PRDM12, могут быть включены в механизмы, задействованные в патогенезе аддитивных расстройств.

Индивидуальные различия болевого ответа можно использовать в качестве инструмента исследования ноцицептивных механизмов при различных патологических состояниях, в том числе при аддитивных расстройствах, а также в рамках персонализированного подхода к лечению пациентов.

Поиск факторов предрасположенности к развитию зависимости от ПАВ важен не только с социальной, но и с практической точки зрения, в частности при применении наркотических анальгетиков. Поэтому исследования, посвященные изучению группы лиц, имеющих опыт употребления ПАВ, но не имеющих диагноза аддикции, особенно востребованы. В данной работе была выявлена ассоциация полиморфного варианта rs10121864 гена PRDM12 с развитием зависимости от ПАВ у лиц с опытом употребления таких веществ.

Ограничения исследования. Исследование проводилось в одной точке, поэтому нельзя исключить в будущем перепада части лиц из группы риска в группу пациентов с зависимостью от ПАВ, а лиц из контрольной группы в другие группы. Частота аллелей полиморфизмов генов в разных популяциях может отличаться, поэтому полученные результаты наиболее актуальны для Сибирского региона, в котором проживают респонденты, составляющие выборку в настоящем исследовании.

Заключение. В нашей работе было показано, что аллель А и генотип АА rs10121864 гена PRDM12 ассоциированы с риском развития зависимости от ПАВ, что делает данный локус интересным для изучения в качестве фактора предрасположенности к развитию аддитивного поведения. Также в рамках исследования было установлено, что в группе лиц, употребляющих ПАВ, у носителей аллеля А показатели

субъективного восприятия БВ ниже, чем у носителей гомозиготного генотипа GG. Полученные данные свидетельствуют о значимости показателей чувствительности в развитии аддиктивных расстройств и вкладе генетической компоненты в изменение восприятия боли при данных расстройствах.

Исследование проведено при поддержке гранта РФФИ №17-36-01113-ОГН «Патофизиологические параметры ноцицепции, обусловленные генетическими особенностями, как предиктор риска формирования зависимости от психоактивных веществ у лиц подростково-юношеского возраста».

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Смирнов АВ. Предрасположенность к аддиктивному поведению в структуре интегральной индивидуальности. Психопедагогика в правоохранительных органах. 2010;(2):44–9. [Smirnov AV. Predisposition to addictive behavior in the structure of integral individuality. *Psikhopedagogika v pravookhranitel'nykh organakh*. 2010;(2):44–9. (In Russ.)].
2. Фурманов ИА, Сизанов АН, Хриптович ВА. Профилактика нарушений поведения в учреждениях образования: учебно-методическое пособие. Минск: РИВШ; 2011. 250 с. [Furmanov IA, Sizanov AN, Khriptovich VA. *Profilaktika narushenii povedeniya v uchrezhdeniyakh obrazovaniya: uchebno-metodicheskoe posobie* [Prevention of disorders of behavior in educational institutions: Educational-methodical manual]. Minsk: RIVSh; 2011. 250 p.]
3. Внуков ВВ, Черникова ИВ, Милутина НП и др. Молекулярные и клеточные механизмы опиоидной наркомании. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2013;(3):4–12. [Vnukov VV, Chernikova IV, Milyutina NP, et al. Molecular and cellular mechanisms of opium addiction. *Zhurnal fundamental'noi meditsiny i biologii*. 2013;(3):4–12. (In Russ.)].
4. Гуров ДЮ, Туманов ВП, Смирнов АВ и др. Морфологические изменения нейронов супраоптических ядер гипоталамуса крыс, предрасположенных к алкогольной зависимости. Современные проблемы науки и образования. 2019;(2):163. [Gurov DYU, Tumanov VP, Smirnov AV, et al. Morphological changes of neurons of supraoptic nuclei of hypothalamus of rats predisposed to alcohol dependence. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019;(2):163. (In Russ.)].
5. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Jan; 35(1):217–38. doi: 10.1038/npp.2009.110.
6. Clarke TK, Krause K, Li T, Schumann G. An association of prodynorphin polymorphisms and opioid dependence in females in a Chinese population. *Addict Biol*. 2009 Jul;14(3):366–70. doi: 10.1111/j.1369-1600.2009.00151.x. Epub 2009 Mar 5.
7. Koob GF. Neurocircuitry of alcohol addiction: synthesis from animal models. *Handb Clin Neurol*. 2014;125:33–54. doi: 10.1016/B978-0-444-62619-6.00003-3.
8. Belin D, Everitt BJ. Cocaine seeking habits depend upon dopamine-dependent serial connectivity linking the ventral with the dorsal striatum. *Neuron*. 2008 Feb 7;57(3):432–41. doi: 10.1016/j.neuron.2007.12.019.
9. Wise RA. The brain and reward. In: Lieberman JM, Cooper SJ, editors. *The neuropharmacological basis of reward*. Oxford: Clarendon; 1989. P. 377–424.
10. Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci*. 2005 Nov;8(11):1481–9.
11. Sesack SR, Grace AA. Cortico-Basal Ganglia reward network: microcircuitry. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Jan;35(1):27–47. doi: 10.1038/npp.2009.93.
12. Bailey KP. The brain's rewarding system & addiction. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2004 Jun;42(6):14–8.
13. Лелевич ВВ, Курбат МН, Лелевич СВ. Нейромедиаторные механизмы опиоидной наркомании (обзор литературы). Журнал ГрГМУ. 2006;(3):12–5. [Lelevich VV, Kurbat MN, Lelevich SV. Neurotransmitter mechanisms of opiate addiction (literature review). *Zhurnal GrGMU*. 2006;(3):12–5. (In Russ.)].
14. Cohen JY, Haesler S, Vong L, et al. Neuron-type-specific signals for reward and punishment in the ventral tegmental area. *Nature*. 2012 Jan 18;482(7383):85–8. doi: 10.1038/nature10754.
15. Mitsi V, Zachariou V. Modulation of pain, nociception, and analgesia by the brain reward center. *Neuroscience*. 2016 Dec 3;338:81–92. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.05.017. Epub 2016 May 14.
16. Nevidimova TI, Batukhtina EI, Vétlugina TP, et al. Association of Cytokine Production with Hormone Level and Sensory Responses during the Formation of Psychoactive Drug Addiction in Men. *Bull Exp Biol Med*. 2015 Oct;159(6):768–71. doi: 10.1007/s10517-015-3071-x. Epub 2015 Oct 31.
17. Chen YC, Auer-Grumbach M, Matsukawa S, et al. Transcriptional regulator PRDM12 is essential for human pain perception. *Nat Genet*. 2015 Jul;47(7):803–8. doi: 10.1038/ng.3308. Epub 2015 May 25.
18. Hohenauer T, Moore AW. The Prdm family: expanding roles in stem cells and development. *Development*. 2012 Jul;139(13):2267–82. doi: 10.1242/dev.070110.
19. Cortes D, Holt R, de Knecht VE. Hormonal aspects of the pathogenesis and treatment of cryptorchidism. *Eur J Pediatr Surg*. 2016 Oct; 26(5):409–417. Epub 2016 Sep 19.
20. Shirane K, Kurimoto K, Yabuta Y, et al. Global landscape and regulatory principles of DNA methylation reprogramming for germ cell specification by mouse pluripotent stem cells. *Dev Cell*. 2016 Oct 10;39(1):87–103. doi: 10.1016/j.devcel.2016.08.008. Epub 2016 Sep 15.
21. Kobayashi T, Zhang H, Tang WWC, et al. Principles of early human development and germ cell program from conserved model systems. *Nature*. 2017 Jun 15;546(7658):416–420. doi: 10.1038/nature22812. Epub 2017 Jun 7.
22. Dickinson ME, Flenniken AM, Ji X, et al. High-throughput discovery of novel developmental phenotypes. *Nature*. 2016 Sep 22;537(7621):508–514. doi: 10.1038/nature19356. Epub 2016 Sep 14.
23. Smagulova F, Brick K, Pu Y, et al. The evolutionary turnover of recombination hot spots contributes to speciation in mice. *Genes Dev*. 2016 Feb 1;30(3):266–80. doi: 10.1101/gad.270009.115.
24. Kinameri E, Inoue T, Aruga J, et al. Prdm proto-oncogene transcription factor family expression and interaction with the Notch-Hes pathway in mouse neurogenesis. *PLoS One*. 2008; 3(12):e3859. doi: 10.1371/journal.pone.0003859. Epub 2008 Dec 3.
25. Saitou M, Kagiwada S, Kurimoto K. Epigenetic reprogramming in mouse pre-implantation development and primordial germ cells. *Development*. 2012 Jan;139(1):15–31. doi: 10.1242/dev.050849.
26. Yang CM, Shinkai Y. Prdm12 is induced by retinoic acid and exhibits anti-proliferative properties through the cell cycle modulation of P19 embryonic carcinoma cells. *Cell Struct Funct*. 2013;38(2):197–206. Epub 2013 Jul 12.
27. Nagy V, Cole T, Van Campenhout C, et al. The evolutionarily conserved transcription factor PRDM12 controls sensory neuron development and pain perception. *Cell Cycle*. 2015; 14(12):1799–808. doi: 10.1080/15384101.2015.1036209.
28. Meehan TF, Conte N, West DB, et al. Disease model discovery from 3328 gene knock-outs by the international mouse phenotyping consortium. *Nat Genet*. 2017 Aug;49(8):1231–1238. doi: 10.1038/ng.3901. Epub 2017 Jun 26.
29. Бохан НА, Мандель АИ, Иванова СА и др. Старые и новые проблемы наркологии в контексте междисциплинарных исследований. Вопросы наркологии. 2017;(1):26–62. [Bokhan NA, Mandel' AI, Ivanova SA, et al. Old and new problems of narcology in the context of interdisciplinary research. *Voprosy narkologii*. 2017;(1):26–62. (In Russ.)].
30. Fedorenko OY, Golimbet VE, Ivanova SA, et al. Opening up new horizons for psychiatric genetics in the Russian Federation: moving toward a national consortium. *Mol Psychiatry*.

2019 Aug;24(8):1099-1111. doi: 10.1038/s41380-019-0354-z. Epub 2019 Jan 21.

31. Невидимова ТИ, Бохан НА, Коконова ДН. Способ количественной оценки индивидуальных болевых порогов. Патент на изобретение № 2342063. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений 27.12.2008 г. [Невидимова ТИ, Bokhan NA, Kokonova DN. Method of quantitative assessment of individual pain thresholds. The patent for the invention № 2342063. Registered in The state register of inventions 27.12.2008]

32. Савочкина ДН, Полтавская ЕГ. Оценка психофизиологических характеристик и полиморфизма гена SCN9A при формировании аддиктивного поведения. Сибирский вестник психиатрии и наркологии.

2018;(4):11–5. [Savochkina DN, Poltavskaya EG. Assessment of psychophysiological characteristics and polymorphism of the SCN9A gene in the formation of addictive behavior. *Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii*. 2018;(4):11–5. (In Russ.)].

33. Kelley AE, Berridge Kent C. The neuroscience of natural rewards: Relevance to addictive drugs. *J Neurosci*. 2002 May 1;22(9):3306-11.

34. Blum K, Gold MS. Reward circuitry dopaminergic activation regulates food and drug craving behavior. *Curr Pharm Des*. 2011;17(12):1158-67.

35. Miller NS, Gold MS. Opiate prescription medication dependence and pain perceptions. *J Addict Dis*. 2007;26 Suppl 1:65-71. doi: 10.1300/J069v26S01_07.

36. Aniskin DB, Fink E, Prosser J, et al.

The effect of pain on stroop performance in patients with opiate dependence in sustained remission. *J Addict Med*. 2011 Mar;5(1):50-6. doi: 10.1097/ADM.0b013e3181d77c07.

37. Compton P, Canamar CP, Hillhouse M, et al. Hyperalgesia in heroin dependent patients and the effects of opioid substitution therapy. *J Pain*. 2012 Apr;13(4):401-9. doi: 10.1016/j.jpain.2012.01.001. Epub 2012 Mar 15.

38. Woller SA, Moreno GL, Hart N, et al. Analgesia or addiction?: implications for morphine use after spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2012 May 20;29(8):1650-62. doi: 10.1089/neu.2011.2100. Epub 2012 Apr 2.

Поступила 15.08.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.