

УДК 616.89-008.441.13

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АЛКОГОЛИЗМА

*Е.Б. Юрьев, Л.М. Бердина, Э.К. Хуснутдинова*

### Аннотация

Методом полимеразной цепной реакции были изучены ген переносчика дофамина (MspI рестрикционный полиморфизм и VNTR-полиморфизм), ген D2-рецептора дофамина (TaqI A и NcoI рестрикционные полиморфизмы), ген D3-рецептора дофамина (BclI рестрикционный полиморфизм) у больных острым алкогольным психозом и условно здоровых мужчин. Высказано предположение, что функциональные особенности одного из генов дофаминовой системы или комбинации определенных генотипов по нескольким полиморфным локусам одного или различных генов, обуславливающих недостаточность дофаминовой нейромедиации, могут играть роль в развитии острого алкогольного психоза.

### Введение

Алкоголизм – это хроническое неинфекционное заболевание, которое протекает с фазами обострений и ремиссий. Ведущими расстройствами при этом заболевании являются патологическое влечение к алкоголю и абстинентный синдром при прекращении приема алкоголя. В процессе заболевания развиваются соматоневрологические и социальные осложнения. Необходимо подчеркнуть, что в России алкоголь является наиболее популярным и распространенным психоактивным веществом (ПАВ). Несмотря на рост наркомании, алкоголизм остается доминирующим в нашей стране.

По данным официальной статистики, почти 2 млн. 900 тыс. россиян вовлечено в болезненное пьянство, что составляет 2% от всего населения страны. Отмечается выраженный рост уровня алкогольных психозов: за последние 3 года он вырос более чем в двое и оказался самым высоким за последние 18 лет. Высока распространенность алкоголизма и алкогольных психозов среди подростков и женщин. Наиболее высокие показатели распространенности алкоголизма отмечаются в трудоспособных возрастах: 20–39 лет и 45–59 лет. При этом уровень распространенности достигает 2–3% населения этих возрастных групп. Следует отметить, что у мужчин в возрастной группе 40–59 лет этот показатель еще более высок, он составляет около 6%.

Известно, что алкоголь специфически влияет на определенные системы и структуры мозга, вызывая развитие синдрома зависимости. Именно этот синдром является ведущим, стержневым в клинической картине наркологических заболеваний. Алкоголь также обладает токсическим воздействием практически на все внутренние органы и системы организма.

Для понимания патогенеза алкоголизма следует выделить первоначальное, ведущее звено патологии. Еще в 1910 г. отечественный психиатр О.Е. Рыбаков

[1], проведя изучение 2000 случаев алкоголизма, пришел к выводу, что «для того чтобы сделаться пьяницей, нужно, прежде всего, им родиться». В дальнейшем многочисленные клинико-генеалогические исследования продемонстрировали большую роль врожденной предрасположенности в развитии алкоголизма. Близнецовые исследования выявили высокую конкордантность по алкоголизму как у монозиготных (до 70%), так и у дизиготных (40–45%) близнецов [2, 3]. Эти результаты доказывают значение генетического фактора в предрасположенности к злоупотреблению ПАВ. Однако, хотя в большинстве случаев уровень мотивации к употреблению алкоголя и риск развития синдрома зависимости генетически детерминированы, они могут быть изменены под влиянием различных внешних факторов (увеличение добровольного употребления алкоголя в условиях стресса, замедление развития синдрома зависимости при помощи химических и растительных веществ, подавление влечения условиями микросоциальной среды и т. п.) [4, 5].

Многочисленными исследованиями показано, что одним из ключевых факторов в развитии алкоголизма является нейромедиатор дофамин, который, по видимому, связан со всем, что доставляет удовольствие, в том числе при приеме алкоголя [6]. Если дофаминовая система работает плохо, то это побуждает человека употреблять дополнительные стимуляторы в виде алкоголя или наркотиков. Именно ответственные за сбой системы гены и считают виновными в наследственном алкоголизме.

Таким образом, поиск генов-кандидатов, ответственных за предрасположенность к злоупотреблению ПАВ, целесообразно вести именно среди генов, регулирующих дофаминовую нейромедиацию.

## 1. Материалы и методы

В исследование были включены 302 мужчины в возрасте от 25 до 70 лет с диагнозом острый алкогольный психоз (ОАП), находившиеся на стационарном лечении в республиканской психиатрической больнице № 2 МЗ РБ. В контрольную группу были включены 316 практически здоровых мужчин той же возрастной группы, не состоявшие на учете у психиатра или нарколога и отрицавшие злоупотребление алкоголем.

Методом полимеразной цепной реакции были изучены следующие гены – ген переносчика дофамина (MspI рестрикционный полиморфизм и VNTR-полиморфизм), ген D2-рецептора дофамина (TaqI A и NcoI рестрикционные полиморфизмы), ген D3-рецептора дофамина (BclI рестрикционный полиморфизм). Статистическая обработка полученных данных была выполнена методом  $\chi^2$  с использованием компьютерной программы RxC (Rows x Columns) на основе алгоритма, описанного D. Roff и P. Bentzen [7]. Этот алгоритм содержит поправку Йетса и позволяет оценить статистическую значимость отклонений от ожидаемого частотного распределения в случае множественных сравнений, а также в случае, когда число наблюдений по значительному числу планов меньше 5.

## 2. Результаты и обсуждение

В ряде исследований, посвященных генетике алкоголизма, показана ассоциация между аллельными вариантами генов-маркеров катехоламиновой системы и возрастом возникновения заболевания [8, 9]. Поэтому нами была предпринята попытка выделить в отдельную группу лиц с ранним развитием ОАП. Был использован эмпирический возрастной критерий раннего начала данной патологии -35 лет и моложе, основанием для выбора которого послужило следующее: 1) раннее развитие алкоголизма диагностируется у лиц, алкогольная зависимость у которых развилась в возрасте 25 лет и раньше [8]; 2) обычно ОАП развивается через 5–15 лет (в среднем через 10 лет) хронической алкоголизации [2]. В другую группу были объединены больные старше 35 лет. С целью исключения возможного влияния возраста на распределение аллельных вариантов гена мы разделили и контрольные выборки на две возрастные группы: 35 лет и моложе и старше 35 лет.

**2.1. Анализ распределения частот генотипов и аллелей гена переносчика дофамина DAT 1 у больных с острым алкогольным психозом.** В гене переносчика дофамина (DAT1) был изучен диаллельный MspI рестрикционный полиморфизм (G2319A) в 3'-нетранслируемой области (3'-UTR) в группах больных с острым алкогольным психозом и здоровых лиц разной этнической принадлежности, проживающих в Республике Башкортостан. Данный полиморфизм рассматривается в качестве генетического маркера, сцепленного с нарушениями поведенческих реакций, в том числе связанных со злоупотреблением алкоголем [10–13]. Результаты анализа MspI рестрикционного полиморфизма гена DAT 1 представлены в табл. 1. Во всех выборках распределение частот генотипов соответствовало распределению Харди – Вайнберга.

При сравнении групп больных и здоровых лиц русской национальности обнаружены статистически значимые различия в распределении частот генотипов ( $\chi^2 = 10.85$ ;  $P = 0.005$ ). Эти различия обусловлены достоверным ростом частоты генотипа G/G у больных ( $\chi^2 = 10.18$ ;  $P < 0.001$ ) за счет убыли генотипа A/G ( $\chi^2 = 10.27$ ;  $P = 0.01$ ). В выборке больных татар обнаружена аналогичная картина в изменении частот генотипов по сравнению с контролем той же национальности, и эти различия оказались также статистически значимыми ( $\chi^2 = 12.17$ ;  $P = 0.001$ ). Как и среди русских мужчин, в группе больных татар отмечается увеличение частоты генотипа G/G на 0.23 ( $\chi^2 = 10.55$ ;  $P < 0.001$ ) при соответствующем снижении частоты гетерозигот ( $\chi^2 = 8.06$ ;  $P = 0.006$ ). Сравнительный анализ распределения частот генотипов между больными и здоровыми лицами башкирской национальности выявил достоверные различия как в целом ( $\chi^2 = 7.70$ ;  $P = 0.018$ ), так и по соотношению частот гомозигот G/G ( $\chi^2 = 7.32$ ;  $P = 0.006$ ) и гетерозигот ( $\chi^2 = 6.88$ ;  $P = 0.008$ ).

При анализе аллельного полиморфизма гена DAT1 в трех группах больных русской, татарской и башкирской национальности обнаруживается достоверное увеличение частоты аллеля G по сравнению с контролем той же национальности ( $\chi^2 = 6.37$ ;  $P = 0.013$ ,  $\chi^2 = 6.27$ ;  $P = 0.014$  и  $\chi^2 = 5.50$ ;  $P = 0.028$  соответственно).

Табл. 1

Распределение частот генотипов и аллелей локуса MspI гена переносчика дофамина у больных с острым алкогольным психозом и в контрольных группах разной этнической принадлежности

Группы	N*	Частоты генотипов			Частоты аллелей	
		G/G	A/G	A/A	G	A
<b>Русские</b>						
Контроль	99	0.45	0.46	0.08	0.69	0.31
35 лет и моложе	49	0.43	0.49	0.08	0.67	0.33
старше 35 лет	50	0.48	0.44	0.08	0.70	0.30
Больные	114	0.67	0.25	0.08	0.79	0.21
35 лет и моложе	51	0.67	0.25	0.08	0.79	0.21
старше 35 лет	63	0.67	0.25	0.08	0.79	0.21
<b>Татары</b>						
Контроль	105	0.45	0.52	0.03	0.71	0.29
35 лет и моложе	62	0.48	0.5	0.02	0.73	0.27
старше 35 лет	43	0.39	0.56	0.05	0.67	0.33
Больные	93	0.68	0.28	0.04	0.82	0.18
35 лет и моложе	38	0.6	0.32	0.08	0.76	0.24
старше 35 лет	55	0.73	0.25	0.02	0.85	0.15
<b>Башкиры</b>						
Контроль	96	0.49	0.43	0.08	0.70	0.30
35 лет и моложе	58	0.52	0.43	0.05	0.75	0.25
старше 35 лет	38	0.45	0.42	0.13	0.68	0.32
Больные	100	0.68	0.25	0.07	0.80	0.20
35 лет и моложе	50	0.64	0.28	0.08	0.78	0.22
старше 35 лет	50	0.72	0.22	0.06	0.83	0.17

\* N – объемы выборок.

Сравнение больных и здоровых лиц в возрасте 35 лет и моложе выявило статистически значимые различия в распределении частот генотипов у русских ( $\chi^2 = 6.31$ ;  $P = 0.045$ ), тогда как у татар и башкир эти различия оказались недостоверными. Выборки больных и здоровых лиц старше 35 лет, наоборот, выявили значительные статистические различия в распределении частот генотипов в группах татарской ( $\chi^2 = 10.94$ ;  $P = 0.002$ ) и башкирской национальностей ( $\chi^2 = 6.73$ ;  $P = 0.033$ ), в то время как у русских эти различия оказались недостоверными (табл. 1).

Таким образом, полученные данные указывают на ассоциацию генотипа G/G и аллеля G с ранним началом хронической алкоголизации и развитием острого алкогольного психоза у русских. У татар и башкир гомозиготный генотип G/G и аллель G ассоциированы с более поздним началом хронической алкоголизации и развитием острого алкогольного психоза.

**2.2. VNTR-полиморфизм гена переносчика дофамина (DAT1) у больных с острым алкогольным психозом.** Результаты анализа VNTR-полиморфизма гена DAT1 представлены в табл. 2. Во всех выборках распределение частот генотипов соответствовало распределению Харди – Вайнберга. При проведении анализа VNTR-полиморфизма гена DAT1 было показано, что у русских

Табл. 2

Распределение частот генотипов и аллелей VNTR-локуса гена DAT1 у больных с острым алкогольным психозом и в контрольных группах

Группы	N*	Частоты генотипов					Частоты аллелей			
		9/9	9/10	10/10	8/10	10/11	8	9	10	11
<b>Русские</b>										
Контроль	105	0.00	0.32	0.65	0.01	0.02	0.01	0.16	0.82	0.01
35 лет и моложе	53	0.00	0.26	0.70	0.02	0.02	0.01	0.13	0.85	0.01
старше 35 лет	52	0.00	0.38	0.60	0.00	0.02	0.00	0.19	0.80	0.01
Больные	109	0.05	0.41	0.54	0.00	0.00	0.00	0.26	0.74	0.00
35 лет и моложе	51	0.10	0.39	0.51	0.00	0.00	0.00	0.29	0.71	0.00
старше 35 лет	58	0.02	0.41	0.57	0.00	0.00	0.00	0.22	0.78	0.00
<b>Татары</b>										
Контроль	102	0.02	0.37	0.60	0.01	0.00	0.01	0.20	0.79	0.00
35 лет и моложе	52	0.02	0.35	0.63	0.00	0.00	0.00	0.20	0.80	0.00
старше 35 лет	50	0.02	0.38	0.58	0.02	0.00	0.01	0.21	0.78	0.00
Больные	105	0.04	0.38	0.57	0.01	0.00	0.01	0.23	0.76	0.00
35 лет и моложе	53	0.08	0.60	0.32	0.00	0.00	0.00	0.38	0.62	0.00
старше 35 лет	52	0.02	0.25	0.71	0.02	0.00	0.01	0.14	0.85	0.00

\* N – объемы выборок.

больных наблюдается достоверный рост частот аллеля 9 и генотипов, несущих данный аллель, по сравнению с контролем ( $\chi^2 = 5.81$ ,  $P = 0.027$  и  $\chi^2 = 4.08$ ,  $P = 0.042$  соответственно).

Среди татар подобной тенденции не обнаружено, т. е. распределение частот генотипов и аллелей у больных соответствовало таковому в контрольной группе.

Полученные нами результаты в целом согласуются с литературными данными о полиморфизме гена DAT1 при алкоголизме. Так, сообщается об ассоциации аллеля 9 с зависимостью от наркотиков, которые, как и алкоголь, рассматриваются в качестве наиболее часто употребляемых психоактивных веществ [14–16]. У больных алкоголизмом японской национальности обнаружена ассоциация аллелей с небольшим числом повторов (7) с заболеванием на фоне неактивной формы альдегиддегидрогеназы 2 [17]. В исследованных нами группах такие короткие аллели не наблюдались.

Нами также была проведена оценка VNTR-полиморфизма гена DAT1 с учетом возраста развития заболевания. Были выявлены тенденции роста частоты генотипов, несущих аллель 9 (при  $P < 0.02$ ) у больных татар в возрасте 35 лет и моложе (до 0.68), так и у больных русских (до 0.49) по сравнению с этническим контролем того же возраста (0.37 и 0.26 соответственно). Для мужчин старше 35 лет подобных взаимосвязей не выявлено.

Табл. 3

Распределение частот генотипов и аллелей локуса TaqI A гена DRD2 у больных с острым алкогольным психозом и в контрольных группах

Группы	N*	Частоты генотипов			Частоты аллелей	
		A1/A1	A1/A2	A2/A2	A1	A2
<b>Русские</b>						
Контроль	102	0.04	0.40	0.56	0.24	0.76
35 лет и моложе	50	0.02	0.44	0.54	0.24	0.76
старше 35 лет	52	0.06	0.37	0.58	0.24	0.76
Больные в целом	106	0.00	0.37	0.63	0.18	0.82
35 лет и моложе	52	0.00	0.37	0.63	0.18	0.82
старше 35 лет	54	0.00	0.37	0.63	0.19	0.81
<b>Татары</b>						
Контроль	102	0.08	0.41	0.51	0.28	0.72
35 лет и моложе	52	0.12	0.40	0.48	0.32	0.68
старше 35 лет	50	0.04	0.42	0.54	0.25	0.75
Больные в целом	103	0.04	0.34	0.62	0.21	0.79
35 лет и моложе	51	0.04	0.24	0.72	0.16	0.84
старше 35 лет	52	0.04	0.44	0.52	0.26	0.74

\* N – объемы выборок.

**2.3. Полиморфизм гена D2-рецептора дофамина (DRD2) у больных с острым алкогольным психозом.** Результаты анализа TaqI A рестрикционного полиморфизма гена DRD2 представлены в табл. 3.

Во всех выборках распределение частот генотипов соответствовало распределению Харди – Вайнберга.

Было показано, что у больных русской национальности отсутствует генотип A1/A1, тогда как среди здоровых лиц его частота составила 0.04. Других различий в распределении частот генотипов и аллелей среди выборок русских не обнаружено. У больных татар распределение частот генотипов и аллелей соответствовало таковому для контрольной группы той же национальности.

При анализе возрастных подгрупп достоверные различия выявлены в распределении частот генотипов среди татар, между выборкой больных 35 лет и моложе и контролем того же возраста ( $\chi^2 = 6.77$ ,  $P = 0.034$ ), а также больными старше 35 лет ( $\chi^2 = 5.01$ ,  $P = 0.050$ ). Эти различия обусловлены, в первую очередь, значительным ростом доли гомозигот по аллелю A2 у мужчин с более ранним развитием заболевания до 72%.

Результаты оценки распределения частот генотипов NcoI-локуса гена DRD2 представлены в табл. 4. Во всех выборках распределение частот генотипов соответствовало распределению Харди – Вайнберга. Среди больных и здоровых мужчин преобладал генотип N1/N2, а наиболее редким был генотип N2/N2. Достоверные различия между больными и контролем как в целом, так и в возрастных подгруппах не обнаружены.

Таким образом, результаты анализа TaqI A рестрикционного полиморфизма гена DRD2 указывают на существование популяционных различий в генетической предрасположенности к раннему развитию алкогольной зависимости и острого алкогольного психоза между русскими и татарами.

Табл. 4

Распределение частот генотипов и аллелей локуса NcoI гена DRD2 у больных с острым алкогольным психозом и в контрольных группах

Группы	N*	Частоты генотипов			Частоты аллелей	
		N1/N1	N1/N2	N2/N2	N1	N2
<b>Русские</b>						
Контроль	107	0.36	0.51	0.13	0.61	0.39
35 лет и моложе	55	0.36	0.53	0.11	0.63	0.37
старше 35 лет	52	0.35	0.50	0.15	0.60	0.40
Больные в целом	106	0.32	0.50	0.18	0.57	0.43
35 лет и моложе	52	0.27	0.54	0.19	0.54	0.46
старше 35 лет	54	0.37	0.46	0.17	0.60	0.40
<b>Татары</b>						
Контроль	104	0.26	0.45	0.29	0.49	0.51
35 лет и моложе	52	0.23	0.42	0.35	0.44	0.56
старше 35 лет	52	0.29	0.48	0.23	0.53	0.47
Больные в целом	104	0.35	0.42	0.23	0.56	0.44
35 лет и моложе	52	0.31	0.38	0.31	0.50	0.50
старше 35 лет	52	0.38	0.46	0.16	0.62	0.38

\* N – объемы выборок.

**2.4. Анализ распределения частот генотипов и аллелей гена D3-рецептора дофамина DRD3 у больных с острым алкогольным психозом.** В гене D3-рецептора дофамина DRD3 был изучен диаллельный BclI рестрикционный полиморфизм в группах больных с острым алкогольным психозом и здоровых лиц разной этнической принадлежности, проживающих в Республике Башкортостан. В результате этой мутации происходит замена серина на глицин на экстрацеллюлярном рецепторе N-терминального домена, что, возможно, нарушает проникновение белка в мембрану [18].

Результаты анализа BclI рестрикционного полиморфизма гена DRD3 представлены в табл. 5. Во всех выборках распределение частот генотипов соответствовало распределению Харди – Вайнберга. Всего обнаружено 3 генотипа, из которых наиболее частыми были гомозиготы A1/A1.

При сравнении групп больных и здоровых лиц русской национальности обнаружены статистически значимые различия в распределении частот генотипов ( $\chi^2 = 7.81$ ;  $P = 0.016$ ). Эти различия обусловлены достоверным ростом частоты генотипа A2/A2 у больных ( $\chi^2 = 7.70$ ;  $P = 0.004$ ) за счет снижения частот генотипов A1/A1 и A1/A2.

При сравнении возрастных подгрупп больных и здоровых лиц башкирской национальности обнаружены статистически значимые различия в распределении частот генотипов у лиц старше 35 лет ( $\chi^2 = 6.36$ ;  $P = 0.027$ ).

Сравнение данных литературы о полиморфизме данного локуса гена рецептора дофамина при различной психической патологии [19], в том числе и в зависимости от психоактивных веществ [15, 20], свидетельствует о том, что полученные нами результаты отличаются от них. Так, две независимые исследовательские группы из Франции сообщили об ассоциации шизофрении с локусом DRD3, группа американских исследователей показала достоверную ассо-

Табл. 5

Распределение частот генотипов локуса DRD3 гена D3-рецептора дофамина у больных с острым алкогольным психозом и в контрольных группах

Группы	N*	Частоты генотипов			Частоты аллелей	
		A1/A1	A1/A2	A2/A2	A1	A2
<b>Русские</b>						
Контроль	96	0.59	0.39	0.02	0.79	0.21
35 лет и моложе	48	0.58	0.38	0.04	0.77	0.23
старше 35 лет	48	0.60	0.40	0.00	0.80	0.20
Больные	114	0.55	0.32	0.12	0.71	0.29
35 лет и моложе	51	0.59	0.27	0.14	0.73	0.27
старше 35 лет	63	0.52	0.37	0.11	0.71	0.29
<b>Татары</b>						
Контроль	106	0.70	0.28	0.02	0.84	0.16
35 лет и моложе	62	0.73	0.27	0.00	0.86	0.14
старше 35 лет	44	0.66	0.30	0.04	0.81	0.19
Больные	92	0.58	0.40	0.02	0.77	0.23
35 лет и моложе	38	0.68	0.29	0.03	0.83	0.17
старше 35 лет	54	0.50	0.48	0.02	0.74	0.26
<b>Башкиры</b>						
Контроль	90	0.51	0.43	0.06	0.71	0.29
35 лет и моложе	56	0.62	0.32	0.05	0.78	0.22
старше 35 лет	34	0.32	0.62	0.06	0.66	0.34
Больные	98	0.60	0.39	0.01	0.80	0.20
35 лет и моложе	48	0.65	0.33	0.02	0.81	0.19
старше 35 лет	50	0.57	0.43	0.00	0.78	0.22

\* N – объемы выборок.

циацию между аллелем A1 и шизофренией у больных как афро-американского, так и европейского происхождения [21]. Частота аллеля A1 была также увеличена у алкоголиков из Германии по сравнению с независимым контролем [22].

Получены результаты, свидетельствующие о существовании популяционных различий в формировании алкогольной зависимости среди русских, татар и башкир и указывающие на возможную ассоциацию генотипа A2/A2 с острым алкогольным психозом у мужчин русской национальности. У больных башкирской национальности старше 35 лет имеет место достоверный рост доли генотипа A1/A1 и частоты аллеля A1, что согласуется с данными, полученными другими исследователями.

Таким образом, в нашем исследовании показано, что MspI рестрикционный полиморфизм гена переносчика дофамина ассоциирован с развитием острого алкогольного психоза у русских. У татар и башкир данный полиморфизм ассоциирован с более поздним началом развития острого алкогольного психоза.

Получены данные о возможной ассоциации аллеля 9 VNTR-полиморфизма гена переносчика дофамина с ранним развитием алкогольной зависимости и острого алкогольного психоза у мужчин русской и татарской национальностей.

Получены данные о возможной ассоциации TaqI A рестрикционного полиморфизма в гене D2-рецептора дофамина с ранним развитием алкогольной зависимости и острого алкогольного психоза у мужчин-татар.

При исследовании ValI рестрикционного полиморфизма гена D3-рецептора дофамина получены результаты, свидетельствующие о возможной ассоциации данного полиморфизма с острым алкогольным психозом у мужчин русской национальности, а также башкирской национальности старше 35 лет.

Исследование связи полиморфных вариантов генов, контролирующих функции дофаминергической системы мозга, с алкоголизмом выявляет ассоциацию целого ряда полиморфных локусов с этим заболеванием. В одних случаях получены достоверные различия между группами больных и здоровых в распределении генотипов, в других – обнаруживаются устойчивые тенденции. Использование полиморфных ДНК-локусов в качестве генетических маркеров-генов позволяет получить комплексные сведения о молекулярно-генетических механизмах формирования наркотической зависимости, разработать и создать подходы к ранней ДНК-диагностике данной патологии.

Как было показано выше, предрасположенность к злоупотреблению ПАВ связана, в первую очередь, с дефицитом дофаминовой нейромедиации в системе подкрепления мозга. Очевидно, что этот дефицит может быть обусловлен особенностями различных звеньев кругооборота дофамина и его нейромедиаторных функций, например, слабостью синтеза дофамина, гиперактивностью процесса обратного захвата дофамина, ускоренным разрушением дофамина, низкой чувствительностью дофаминовых рецепторов. Не исключена и комбинация этих расстройств, которая также приводит к дефициту функции дофаминовой системы лимбических структур мозга.

### Заключение

Таким образом, можно предполагать, что в основе врожденной предрасположенности к алкоголизму у отдельных больных могут лежать как функциональные особенности одного из генов дофаминовой системы, так и комбинации определенных генотипов по нескольким полиморфным локусам одного или различных генов, обуславливающих недостаточность дофаминовой нейромедиации и, как следствие, повышенную предрасположенность к потреблению алкоголя.

### Summary

*E.B. Yuryev, L.M. Berdina, E.K. Khusnutdinova. Genetic aspects of alcoholism.*

It was supposed that functional features of one of dopamine system genes or the combinations of the certain genotypes on several polymorphic loci or various genes causing can play role in development of alcoholic withdrawal delirium.

### Литература

1. Рыбаков О.Е. Наследственность и алкоголизм // Журн. неврологии и психиатрии. – 1910. – Т. 2, № 3. – С. 1–13.

2. *Каплан Г.И., Сэдок Б.Дж.* Клиническая психиатрия: в 2 т. – М.: Медицина, 1994. – Т. 1. – 672 с.
3. *Crum R.M., Harris E.L.* Risk of alcoholism and parental history: Gender differences and a possible reporting bias // *Genet. Epidemiol.* – 1996. – V. 13, No 4. – P. 329–341.
4. *Tarter R. E.* Genetics and primary prevention of drug and alcohol abuse // *Int. J. Addict.* – 1995. – V. 30. – P. 1479–1484.
5. *Dispelling the Myths About Addiction: Strategies to Increase Understanding and Strengthen Research / By The Institute of Medicine.* – Washington, D.C.: National Academy Press, 1997. – 240 p.
6. *Анохина И.П., Векишина Н.Л., Веретинская А.Г.* Центральные механизмы предрасположенности к зависимости от психоактивных веществ // *Журн. неврологии и психиатрии.* – 1997. – № 12. – С. 83–84.
7. *Roff D.A., Bentzen P.* The statistical analysis of mitochondrial DNA:  $\chi^2$  and problem of small samples // *Molecular Biology and Evolution.* – 1989. – No 6. – P. 539–545.
8. *Kono Y., Yoneda H., Sakai T. et al.* Association between early-onset alcoholism and the dopamine D2 receptor gene // *Amer. J. Med. Genet.* – 1997. – V. 74. – P. 179–182.
9. *Mericanas K.R.* The genetic epidemiology of alcoholism // *Psychol. Med.* – 1990. – V. 20. – P. 11–22.
10. *Wernicke C., Smolka M., Gallinat J., Winterer G., Schmidt L.G., Rommelspacher H.* Evidence for the importance of the human dopamine transporter gene for withdrawal symptomatology of alcoholics in a German population // *Neurosci. Lett.* – 2002. – V. 333, No 1. – P. 45–48.
11. *Nakamura T., Matsushita S., Nishiguchi N. et al.* Association of a polymorphism of the 5HT2A receptor gene promoter region with alcohol dependence // *Molecular Psychiatry.* – 1999. – V. 4, No 1. – P. 85–89.
12. *Ueno S., Nakamura M., Mikami M., Kondoh K., Ishiguro H., Komiyama T., Mitsu-shio H., Sano A., Tanabe H.* Identification of a novel polymorphism of the human dopamine transporter (DAT1) gene and the significant association with alcoholism // *Molecular Psychiatry.* – 1999. – V. 4, No 6. – P. 552–557.
13. *Ueno S.* Genetic polymorphisms of serotonin and dopamine transporters in mental disorders // *J. Med. Invest.* – 2003. – V. 50, No 1–2. – P. 25–31.
14. *Gelernter J., Kranzler H.R., Satel S.L., Rao P.A.* Genetic association between dopamine transporter protein alleles and cocaine-induced paranoia // *Neuropsychopharmacology.* – 1994. – No 11. – P. 195–200.
15. *Limosin F., Loze J.Y., Boni C., Fedeli L.P., Hamon M., Rouillon F., Ades J., Gorwood P.* The A9 allele of the dopamine transporter gene increases the risk of visual hallucinations during alcohol withdrawal in alcohol-dependent women // *Neurosci. Lett.* – 2004. – V. 362, No 2. – P. 91–94.
16. *Kohnke M.D., Batra A., Kolb W., Kohnke A.M., Lutz U., Schick S., Gaertner I.* Association of the dopamine transporter gene with alcoholism // *Alcohol Alcohol.* – 2005. – V. 40, No 5. – P. 339–342.
17. *Muramatsu T., Higuchi S.* Dopamine transporter gene polymorphism and alcoholism // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1995. – V. 211, No 1. – P. 28–32.
18. *Piccardi M.P., Severino G., Bocchetta A. et al.* No evidence of association between dopamine D3 receptor gene and bipolar affective disorder // *Am. J. Med. Genet.* – 1997. – V. 74. – P. 137–139.
19. *Fabisch H., Kroisel P.M., Fabisch K.* Genetic risk factors in schizophrenia // *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* – 2005. – V. 73, No 11. – P. 44–50.

20. *Heidbreder C.A., Andreoli M., Marcon C., Thanos P.K., Ashby C.R. Jr., Gardner E.L.* Role of dopamine D3 receptors in the addictive properties of ethanol // *Drugs Today (Barc)*. – 2004. – V. 40, No 4. – P. 355–365.
21. *Nimgaonkar V.L., Sanders A.R. et al.* Association study of schizophrenia and the dopamine D3 receptor gene locus in two independent samples // *Am. J. Med. Genet.* – 1996. – V. 67. – P. 505–514.
22. *Thome J., Weijers H-G., Weisbeck G.A. et al.* Dopamine D3 preceptor gene polymorphism and alcohol dependence: relation to personality rating // *Psychiatric Genet.* – 1999. – V. 9. – P. 17–21.

Поступила в редакцию  
27.12.06

---

**Юрьев Евгений Борисович** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики УНЦ РАН, г. Уфа.

**Бердина Людмила Михайловна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики УНЦ РАН, г. Уфа.

Email: [LudmilaBer@yandex.ru](mailto:LudmilaBer@yandex.ru)

**Хуснутдинова Эльза Камилевна** – доктор биологических наук, профессор, заведующая отделом геномики Института биохимии и генетики УНЦ РАН, г. Уфа.