

Генетические факторы в этиологии и патогенезе наркоманий (обзор литературы)

БОЧКОВ Н.П.

академик РАМН, заведующий кафедрой медицинской генетики Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, вице-президент РАМН, Москва

АСАНОВ А.Ю.

профессор, д.м.н., профессор кафедры медицинской генетики Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Москва

АКСЕНОВА М.Г.

к.б.н., научный сотрудник Государственного НИИ генетики промышленных микроорганизмов, Москва;

НОВИКОВ А.В.

к.м.н., главный врач медицинского центра, Москва

ДЕМИКОВА Н.С.

к.м.н., руководитель информационно-аналитического центра Федерального генетического регистра, Москва

Приведены современные данные о генетических основах этиологии и патогенеза наркоманий. Результаты семейных и близнецовых исследований алкоголизма, наркоманий и коморбидных состояний убедительно свидетельствуют о значимости наследственных факторов в формировании предрасположенности к развитию наркотической зависимости. Среди биологических факторов предрасположенности к наркоманиям и психическим заболеваниям известную роль играют нейромедиаторные системы мозга, в частности дофаминергическая и серотонинергическая. Перспективным направлением изучения молекулярно-генетических основ предрасположенности к наркоманиям является поиск "генов-кандидатов".

Анализ результатов работ, посвященных исследованию ассоциаций молекулярно-генетических характеристик (полиморфизмов) генов переносчиков и рецепторов дофамина и серотонина с различными видами наркотической зависимости, свидетельствуют, что прямые причинно-следственные отношения между одним конкретным геном и наркоманией в целом представляются не столь однозначными из-за выраженного модифицирующего влияния условий среды.

Роль социальных факторов в широком распространении наркоманий весьма значительна, однако очевидно также, что разные люди по-разному реагируют даже на первый контакт с психоактивными веществами (ПАВ). Одним достаточно однократного приема, чтобы возникли тяга и последующее привыкание, у других — развитие пристрастия возникает только спустя некоторое, порой длительное, время; третьи — раз и навсегда отказываются от употребления. Следует подчеркнуть, что даже такие сильные наркотики, как героин или кокаин, не всегда способны вызвать состояние зависимости [4]. Для реализации наркотического потенциала вещества и формирования наркомании необходима изначальная наследственная предрасположенность организма. Однако, несмотря на существование нескольких концепций о патогенезе зависимости [1, 14], до сих пор нет точных представлений о причинах и механизмах развития непреодолимого желания употреблять наркотик. Это затрудняет проведение лечебных мероприятий и, что особенно важно, не позволяет разрабатывать эффективные методы профилактики.

Для изучения причин развития и механизмов формирования наркомании привлекаются различные медицинские и биологические науки: физиология, нейробиология, психология, психиатрия, фармакология и др. В последнее десятилетие в изучении проблем наркомании все большее значение приобретают генетические исследования.

В настоящей статье проведен анализ результатов работ, посвященных изучению роли генетических факторов в этиологии и патогенезе наркоманий. До сих пор обобщения были сделаны по результатам некоторых исследований, использовавших традиционные генетические методы (генеалогический, близнецовый, метод приемных детей). В последнее время благодаря успехам молекуляр-

ной генетики человека появилась возможность существенно углубить уровень генетических исследований патогенеза наркоманий. Обсуждается сопоставимость результатов, полученных традиционными и молекулярно-генетическими методами.

Итоги семейных исследований

Обширнейшая информация по семейным исследованиям алкоголизма показала, что генетические факторы играют значительную роль в его происхождении [9]. В этой связи предполагалось, что и в возникновении наркотической зависимости генетическая конституция организма может иметь существенное значение. Действительно, существует высокий уровень коморбидности между алкоголизмом и наркотической зависимостью. Например, для родственников мужского пола в возрасте 41 года и старше частота зависимости составляла 1,8%. Ее значение повышается до 30% для возрастной группы 31—40 лет и до 50% в возрасте от 17 до 30 лет. Выраженное увеличение частоты наркомании среди родственников алкоголиков обнаружено практически во всех предпринятых исследованиях. Значительно более высокий по сравнению с популяционным уровень наркотической зависимости среди родственников алкоголиков указывает на то, что в развитии алкоголизма и наркоманий лежат генетические факторы. Показано также, что уровни риска для злоупотребления и зависимости от наркотиков фактически идентичны риску для алкоголизма [9, 14]. Полученные данные можно расценивать как свидетельство общности генетических факторов, предрасполагающих к развитию наркомании и алкоголизма.

Семейное накопление случаев алкоголизма и наркомании указывает, как уже говорилось выше, на участие в

их развитии генетических факторов. Однако распределение больных в родословных не соответствует “простому” менделевскому наследованию, которое характерно для признаков, контролируемых одним геном (моногенные признаки). Это связано с тем, что развитие пристрастия к наркотическим веществам обусловлено сложным взаимодействием множества факторов, имеющих как генетическое, так и негенетическое происхождение.

В серии исследований выявлено значительное повышение частоты асоциального поведения, депрессии, наркотической зависимости и алкоголизма у родственников наркоманов, что может рассматриваться как свидетельство общности их генетической основы. Нарушения поведения в детском возрасте и асоциальные личностные нарушения у взрослых рядом авторов рассматриваются как факторы риска для наркотической зависимости.

Для изучения генетических основ зависимости проводились семейные исследования развития пристрастий к конкретным ПАВ. Так, в исследовании Bierut et al. [9] обнаружено увеличение частоты зависимости от марихуаны и кокаина среди сибсов (родные братья и сестры) больного (пробанда). При этом отмечено, что сибсы пробандов, страдающих зависимостью от марихуаны или кокаина, имеют повышенный риск развития точно такого же вида зависимости. Авторы приходят к важному выводу, что разные виды наркоманий носят семейный характер, но при этом существуют специфические факторы, обуславливающие развитие определенного типа зависимости. В то же время в других исследованиях показано существование разных типов зависимости у членов одной семьи. В исследованиях Tsuang с соавторами [45] были получены доказательства существования общих факторов, предрасполагающих к возникновению пристрастия к марихуане, опиатам, седативным или психостимулирующим препаратам. При этом подчеркивается, что вклад генетических факторов в развитие наркозависимости различается для разных веществ: на развитие зависимости от марихуаны оказывают влияние в большей степени средовые факторы, в то же время на развитие героиновой зависимости большее влияние оказывают генетические факторы, причем уникальные именно для этого типа наркозависимости. Это говорит о том, что соотношение вкладов генетических и средовых факторов в развитие разных видов наркоманий различно.

Весьма важными как с научной, так и с практической точек зрения являются семейные исследования взаимосвязи наркоманий с другими психическими заболеваниями. Biederman et al. [8] провели семейные исследования, направленные на выявление ассоциаций трех психических заболеваний (маниакально-депрессивный психоз, нарушения поведения и наркомании). В результате оказалось, что среди родственников пробандов с маниакально-депрессивным психозом повышена частота алкоголизма и других видов зависимости, а среди родственников пробандов с нарушениями поведения повышена только частота алкоголизма. Сочетание нарушения поведения с маниакально-депрессивным психозом у пробандов повышало вероятность развития наркоманий, но не алкоголизма, среди их родственников. Помимо научного, эти выводы имеют важное практическое значение для медико-генетического консультирования семей. Сходные данные получены и при совместном изучении психозов и наркоманий [5].

При обследовании больных с наркотической зависимостью были определены показатели заболеваемости

психическими заболеваниями у ближайших родственников пациентов. Наиболее распространенными диагнозами были алкоголизм и злоупотребление наркотическими веществами (или наркозависимость) среди родственников-мужчин и аффективные расстройства среди родственников-женщин. Родственники женского пола, злоупотреблявшие кокаином, имели чаще в анамнезе аффективные расстройства, чем злоупотреблявшие опиатами или седативными препаратами [7]. Таким образом, выявлена устойчивая семейная предрасположенность для расстройств, связанных со злоупотреблением ПАВ, и некоторых психических состояний. Именно единый генетический фактор может способствовать развитию у одного пациента одновременно наркомании и психического заболевания (двойной диагноз). Таким образом, наличие семейной отягощенности при наркоманиях, а также совместная встречаемость в пределах родословных наркоманий с другими психопатологическими состояниями являются доказательствами существования общей генетической детерминации этих заболеваний.

Итоги близнецовых исследований

Для изучения генетики мультифакториальных заболеваний, к которым относятся и наркомании, широко используется близнецовый метод, который позволяет не только получить доказательства в пользу участия генетической компоненты, а также разделить влияние наследственных и средовых факторов. Целый ряд близнецовых исследований был предпринят Kendler с соавт. [29, 30] для оценки генетических и средовых влияний на развитие привыкания к различным веществам. Авторы оценивали распространенность употребления, злоупотребления и зависимости от каннабиса, а также рассчитали коэффициенты наследуемости для этих состояний, варьирующие от 0,6 до 0,8, что указывает на высокий уровень вклада наследственных факторов в причины зависимости. Аналогичное исследование было проведено на близнецовых парах женского пола по изучению кокаиновой наркомании. Оказалось, что распространенность употребления кокаина, злоупотребления им и зависимости от него составила 14, 3,3 и 2,3% соответственно. Конкордантность (т.е. частота наличия изучаемого признака сразу у двух близнецов из пары) по употреблению кокаина составила 54% для монозиготных (однойцевых) и 42% для дизиготных (двуйцевых) близнецов; по злоупотреблению кокаином 47% для монозиготных и 8% для дизиготных и по зависимости от кокаина, соответственно, 35 и 0%. Полученные значения конкордантности убедительно говорят о том, что предрасположенность к употреблению кокаина обусловлена как генетическими, так и семейно-средовыми факторами, в то время как злоупотребление и зависимость от кокаина определяются в основном наследственными факторами. В свою очередь, коэффициенты наследуемости оказались значительными для таких признаков, как злоупотребление и пристрастие к кокаину, составив соответственно 0,79 и 0,65. На основании этих данных авторы делают вывод о существенном вкладе генетических факторов в подверженность кокаиновой зависимости и злоупотреблению. В этой же серии работ изучался вопрос об участии генетических факторов в развитии злоупотребления галлюциногенами, опиатами, седативными и стимулирующими средствами. Распространенность употребления опиатов составила 3,5%, галлюциногенов — 10,4%. Уровень распространенности злоупотребления (от 0,7%

для опиатов до 3,2% для стимуляторов), а также зависимости (от 0,2% для галлюциногенов до 1,4% для стимуляторов) был, как видно, значительно ниже. Коэффициент наследуемости варьировал от 0,2 до 0,7.

В табл. 1 представлены значения коэффициента наследуемости (h^2) для различных видов наркоманий и компоненты наследуемости: аддитивная генетическая (a^2), общая средовая (c^2) и специфическая средовая (e^2).

Таблица 1

Структура коэффициента наследуемости (h^2) для различных наркотических и сильнодействующих веществ

Вещество	a^2	c^2	e^2	h^2
Каннабис	0,46	0,28	0,25	0,62-0,79
Седативные	0,60	0,00	0,40	0,60
Стимулирующие	0,20	0,36	0,44	0,35-0,77
Кокаин	0,30	0,41	0,29	0,65-0,79
Опиаты	0,52	0,00	0,48	0,52
Галлюциногены	0,50	0,24	0,26	0,49
Другие	0,48	0,29	0,23	

В целом все приведенные выше данные свидетельствуют об участии наследственных факторов в развитии различных видов наркоманий. Результаты мультивариантного анализа, проведенного Karkowski et al. [28], показали, что в развитии предрасположенности к наркоманиям имеют значение единая генетическая компонента и единый средовой фактор. Вклад специфических факторов очень мал. Таким образом, низкая значимость специфических факторов в наследуемости наркоманий означает, что одни и те же (общие) факторы предрасполагают к любому, а не конкретному наркотическому средству.

В исследовании М. McGue et al. [38] при изучении близнецовых пар 17-летнего возраста оценка наследуемости привыкания к наркотическим веществам оказалась низкой (0,25) по сравнению с наследуемостью привыкания к никотину и табаку (0,60 и 0,40, соответственно). Эти результаты показывают, что генетическое влияние минимально для запрещенных препаратов среди лиц юношеского возраста. В то же время исследования взрослых выявляют более сильное воздействие наследственного фактора. В этой связи авторы полагают, что коэффициент наследуемости увеличивается с возрастом. Ожидается, что некоторые из юношей, которые расценивались как “непораженные” (но подверженные) в 17 лет, будут “поражены” в дальнейшем. Предварительные данные по последующему 3-летнему наблюдению за ними подтверждают это предположение. Для мужских пар близнецов авторы произвели повторную оценку наследуемости по достижении ими 20-летнего возраста, которая оказалась равной 0,52. Оценка общей средовой компоненты, полученной в данном исследовании, также оказалась достаточно высокой (0,41—0,66). Однако, несмотря на полученные данные, авторы не склонны умалять значение генетических факторов в структуре предрасположенности к развитию наркоманий и считают, что средовые влияния наиболее эффективно воздействуют на биологически предрасположенных к употреблению ПАВ лиц.

Убедительные результаты, свидетельствующие о роли генетических факторов в подверженности к наркотической зависимости получены при исследовании близне-

цов, воспитывавшихся раздельно. Была показана высокая степень наследуемости для наркотической, а также алкогольной зависимости и асоциальных личностных нарушений, что подтверждает идею об общей генетической основе этих видов нарушения поведения.

Метод приемных детей

Большой интерес представляют результаты обследования мужчин и женщин, взятых на воспитание в чужие семьи с первых дней жизни. Наркотическая зависимость высоко коррелировала с асоциальными личностными нарушениями, которые, в свою очередь, были обусловлены асоциальными личностными нарушениями среди биологических родителей. Биологическая основа алкоголизма повышала вероятность наркотической зависимости среди приемных лиц, не имевших асоциальные личностные нарушения. Авторы предполагают два возможных пути развития наркотической зависимости: один — через биологических родителей с асоциальными личностными нарушениями, другой — через биологических родителей с алкоголизмом, но без асоциальных личностных нарушений [14].

Таким образом, данные семейных и близнецовых исследований, несмотря на некоторую неоднозначность получаемых результатов, указывают на существенное значение генетических факторов в развитии наркоманий при том, что сама наркомания имеет мультифакториальную природу. Это означает, что аддиктивное заболевание развивается только при совместном действии нескольких факторов. Генетическая компонента представляет собой определенную комбинацию генов, получаемых индивидом от родителей, каждый из которых вносит свой вклад в формирование наследственной предрасположенности. Термин *предрасположенность* означает врожденную склонность к развитию болезни, т.е. восприимчивость к заболеванию (susceptibility) или уязвимость (vulnerability). Однако реализация генетической предрасположенности возможна лишь в соответствующих внешнесредовых условиях [35].

Хотя классическими методами генетики человека неоспоримо установлены основные факты значения наследственных факторов предрасположенности к наркоманиям, для дальнейшей расшифровки механизмов развития наркоманий они имеют существенные ограничения. Как известно, значительное влияние на формирование наркоманий имеют социальные и экономические факторы, уровень образования, материальная обеспеченность, доступность наркотиков, микросоциальное окружение и многие другие условия. Все это ограничивает аналитические возможности классических методов генетического анализа.

Принципиально новые подходы к изучению молекулярных механизмов патогенеза наркоманий, с одной стороны, и прогресс в изучении генома человека (инвентаризация менделирующих признаков, секвенирование генома, сцепление и локализация генов, методы ДНК-технологий), с другой стороны, дают возможность по-новому подойти к изучению “структуры” генетической компоненты в развитии наркоманий.

Молекулярно-генетические исследования при наркоманиях

В конце 90-х годов началось активное исследование молекулярно-генетических основ наркоманий. Поиск ге-

нов, формирующих предрасположенность к наркомании, может осуществляться различными методами, главными из которых являются анализ сцепления и поиск ассоциаций, с помощью которых исследуют влияние аллельных вариантов гена на проявление анализируемого признака. К настоящему времени выяснены функции нескольких сотен генов, экспрессирующихся в клетках головного мозга, что дает широкие возможности для исследования молекулярно-генетических основ наркомании.

При изучении предрасположенности к наркоманиям все большее внимание уделяется нейромедиаторным системам мозга, главным образом дофаминергической, серотонинергической и норадренергической [1, 14].

Генетический контроль дофаминовой системы

Предшественником дофамина, норадреналина и адреналина является аминокислота тирозин. Скорость синтеза дофамина в последовательной цепи реакций определяется активностью фермента тирозингидроксилазы (ТГ, КФ 1.14.16.2), который является ключевым ферментом синтеза дофамина. В последнее время определены точная локализация гена этого фермента на хромосоме 11 (11p15.5) [36], его молекулярная организация и полиморфизмы. К настоящему времени описано несколько мутаций в гене ТГ (в интронах и экзонах), приводящих к функциональному полиморфизму. Однако роль изменений структуры ТГ применительно к синтезу дофамина не изучалась, поэтому значение мутаций ТГ в развитии наркотической зависимости пока неясно.

Физиологические реакции, обусловленные биологически активными метаболитами, зависят не только от наличия метаболита и его количества, но и от рецепторов этих соединений. В настоящее время дофаминовые рецепторы в зависимости от функциональных, биохимических и фармакологических характеристик подразделяются на 5 классов (D1 — D5) и имеют различную локализацию в структурах мозга. Принимая во внимание хорошо установленную роль дофаминергической системы в развитии пристрастий, гены, кодирующие 5 подтипов дофаминовых рецепторов, являются особенно привлекательными генами-кандидатами, предположительно вносящими вклад в вариабельную наследуемость аддиктивных расстройств [10, 13].

Наибольшее количество публикаций посвящено дофаминовому рецептору D2 (DRD2), плотность которого наиболее высока в лимбической системе головного мозга и который играет важную роль в функционировании центральной нервной системы. DRD2 имеет высокое сродство ко многим антипсихотическим веществам [37, 39]. Обнаружение взаимосвязи различных вариантов структурной организации рецептора D2 и полиморфных участков гена *DRD2* с различными формами психических расстройств привело к расширенному поиску ассоциации аллелей этого гена с аддиктивным поведением. Ген *DRD2* расположен на длинном плече хромосомы 11 в области q22-23, включает в себя 8 экзонов. Ген *DRD2* рассматривается в качестве одного из главных генов-кандидатов эндогенных психозов и психотических реакций с отклонениями поведения. Обнаружены полиморфизмы по наличию или отсутствию в гене *DRD2* сайтов узнавания для нескольких рестриктаз. Для рест-

риктазы *TaqI* описано 2 полиморфных региона: *TaqIA*-полиморфизм, локализованный в 3'-нетранслируемой области гена, и *TaqIB*, находящийся в первом интроне. Известны и другие полиморфизмы гена *DRD2*. Структурная организация гена *DRD2* приведена на рис. 1.

Blum et al. в 1990 г. впервые описали значимо более высокую частоту аллеля *A1 TaqIA*-полиморфного локуса гена *DRD2* среди лиц, страдающих алкоголизмом. Частота его среди больных алкоголизмом составляла 0,37, а в контроле — 0,13. В целой серии работ было показано, что аллельные варианты гена *DRD2* ассоциированы с различными формами зависимого поведения. Положительная ассоциация между злоупотреблением и/или зависимостью от различных ПАВ и *TaqA1* и *B1*-аллелями была выявлена у американцев европейского, но не африканского происхождения [7]. Comings et al. [14] описали ассоциацию между аллелем *A1* и злоупотреблением наркотическими веществами и алкоголизмом. Noble et al. [39] выявил повышенную частоту *DRD2* аллелей *A1* и *B1* у европейских американцев с кокаиновой зависимостью, сделав вывод о выраженной ассоциации между *TaqA1*-полиморфизмом и приемом кокаина. Однако результаты работ по поиску ассоциаций определенных генов и аддиктивных заболеваний не были столь однозначными. Известны другие работы, в которых ассоциаций между дофаминовым аллелем *A1* и этими заболеваниями не было обнаружено [2, 12]. Одним из объяснений этого являются большой размах частот *DRD2* аллеля *A1* в различных популяциях, в том числе популяциях разной этнической принадлежности [51, 14], а также генетическая гетерогенность самих психических расстройств. Тем не менее, в обзорной статье Noble et al. [39] подчеркивается, что начиная с 1990 г. накоплены веские доказательства вовлеченности гена *DRD2*-дофаминового рецептора в развитие алкоголизма, а также в развитие пристрастия к другим ПАВ, включая кокаин, никотин и опиаты. Гипотеза дофаминового дефицита при наркомании находит подтверждение исследованиями Parsian et al. (1991), в которых показано, что аллель *A1* гена *DRD2* связан с развитием некоторых черт характера, предрасполагающих к наркоманиям. Авторы полагают, что для *A1*-индивидуумов характерен сниженный дофаминовый перенос, обусловленный небольшим количеством дофаминовых рецепторов. Работы по поиску ассоциации *Taq IA*-полиморфизма гена *DRD2* с предрасположенностью к наркомании и алкоголизму были предприняты другими исследователями на иных этнических группах, однако лишь в некоторых из них данный вывод получил подтверждение. Кроме того, было обнаружено, что злоупотребление ПАВ связано как с аллелем *A1*, так и аллелем *B1* другого полиморфного локуса (*TaqIB*).

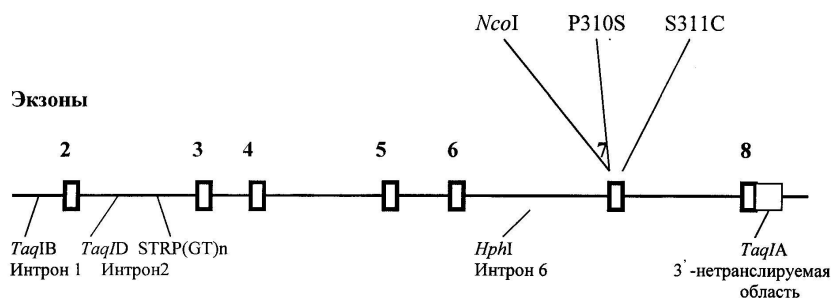


Рис.1. Структурная организация гена *DRD2* и положение внутригенных полиморфных участков

Из публикаций последних лет, посвященных исследованию генетического контроля развития пристрастий к конкретным ПАВ, выделяется исследование Lawford et al. [33]. При изучении ассоциации аллеля A1 с героиновой зависимостью авторами были получены разные уровни ассоциаций аллеля A1 при сравнении групп аддиктивных больных с разными контрольными группами. Значимые ассоциации аллеля A1 выявлены при сравнении с контрольной группой, в которую были включены только лица, не употреблявшие алкоголь и другие наркотические средства, а также лица с “отрицательной” генеалогией (у которых не было родственников, страдающих алкоголизмом и наркоманией). Более того, в этой же работе показано, что и эффективность лечения больных метадонотом зависит от их DRD2-статуса. В группе с плохим исходом лечения более чем в 4 раза частота аллеля A1 была выше, чем в группе с хорошим эффектом лечения. Кроме того, самое массивное потребление героина наблюдалось у лиц с генотипом A1A1 или A1A2. Несмотря на то, что эти результаты нуждаются в подтверждении, авторы подчеркивают, что различные варианты гена DRD2 могут рассматриваться как предикторы развития пристрастия к героину, а также как прогностические признаки эффективности лечения.

Учитывая многочисленные данные по гену DRD2, Blum et al. [11] высказали предположение о том, что недостаток D2-рецепторов определяет высокую вероятность предрасположения к целому ряду психических нарушений: алкоголизму, злоупотреблению кокаином, героином, марихуаной, никотином, а также синдрому Туретта (СТ), аутизму, шизоидным нарушениям, девиантному и асоциальному поведению. В этой связи было предложено объединить все гиподопаминергические состояния под названием *синдром дефицита удовольствия*.

Другой представитель семейства дофаминовых рецепторов — DRD3 — функционирует в структурах лимбической области. Наиболее распространенный вариант структурного полиморфизма рецептора DRD3 состоит в замещении серина на глицин в 9-м положении. Однако до настоящего времени неизвестно, имеется ли связь этой замены с изменением функции рецептора. Тем не менее, отмечена положительная ассоциация полиморфизма D3 с алкогольной зависимостью [45]. Comings et al. (1999) опубликовали данные по положительной ассоциации *MscI/BalI* полиморфизма гена DRD3 с длительностью употребления кокаина [15]. На этом основании было высказано предположение о некоторой роли гена DRD3 в формировании предрасположенности к кокаиновой зависимости. В то же время в работах Freitag et al. такой связи не обнаружено [23].

Определенный интерес представляет рецептор DRD4, максимальная экспрессия которого также наблюдается в лимбической системе мозга [24]. Результаты молекулярно-генетических исследований гена DRD4 выявили высокополиморфный участок в 3-м экзоне, что может быть связано с различными функциональными модификациями рецептора [13]. В подтверждение этого предположения Benjamin et al. [6] и Ebstein et al. [21] показали, что некоторые психические и эмоциональные характеристики человека связаны с полиморфизмом 3-го экзона гена DRD4. Vanderbergh et al. [47], обследуя 184 человека, страдающих наркотической зависимостью, также обнаружили повышенную частоту длинного аллеля DRD4. По мнению авторов, подтверждение таких результатов в других исследованиях обеспечит более строгие доказательства в пользу участия вариантов DRD4 в предрасположенности к наркомании. Такие доказательства были получены при изучении точечной мутации в области промотора (-512C/T), приводящей к изменению транскрипции гена DRD4 у лиц, страдающих героиновой наркоманией [34].

Наименее изучена связь гена дофаминового рецептора D5 с аддиктивными расстройствами [48]. Однако исследование четырех полиморфных участков этого гена у *злостных* курильщиков выявило “предотвращающее” инициацию курения сочетание аллельных вариантов в определенных гаплотипах [43].

Прекращение действия дофамина связано, по-видимому, с двумя процессами: постепенной потерей биологической активности в результате ферментного расщепления и полным его поглощением (или обратным захватом) в пресинаптических комплексах.

Катаболизм дофамина с образованием биологически неактивного метаболита осуществляется ферментами моноаминоксидазой (MAO), ген которой локализован на коротком плече X-хромосомы (Xp11.23), и катехол-О-метилтрансферазой (КОМТ), ген которой локализован на длинном плече хромосомы 22 (22q11). Задолго до молекулярно-генетического исследования гена MAO было показано, что трансгенные мыши с необратимо разрушенным геном MAO не избегают выпивки, но хмелеют гораздо меньше контрольных мышей.

Функциональный полиморфизм гена КОМТ связан с заменой валина на метионин либо в положении 108, либо в положении 158 в зависимости от сплайсинговой формы, что приводит к образованию формы фермента с низкой активностью. По результатам работы Wang T. et al. [49] именно этот полиморфизм оказался связанным с наследуемой формой алкоголизма. Vandenberg et al. в 1997 г. обнаружили ассоциацию генотипа val/val гена КОМТ с героиновой наркоманией [46]. Позднее ассоциация этого же генотипа с героиновой аддикцией подтвердилась при исследовании популяции Северной Америки [27].

Поглощение дофамина осуществляется как активный чрезмембранный перенос с помощью белкового транспортера дофамина. В этой связи ген дофаминового транспортера (*DAT*), картированный на коротком плече хромосомы 5 (5p15.3), может рассматриваться как один из генов предрасположенности к развитию наркоманий и психических заболеваний. В популяциях человека описан полиморфизм гена *DAT* по числу tandemных повторов (*VNTR*) в 3'-нетранслируемой области. Наиболее частыми, составляющими более 90% всех аллелей, являются аллели с числом повторов от 10 до 11, т.е. аллели длиной 440 и 480 пар нуклеотидов (п.н.). Этот переносчик дофамина относится к семейству переносчиков моноаминов, весьма сходных по последовательности аминокислот [26]. Поскольку обратный захват и транспорт дофамина блокируются психостимуляторами (кокаином и амфетамином), нейротоксинами, нейротрансмиттерами и антидепрессантами, было высказано предположение о наличии связи между полиморфизмом гена *DAT* и предрасположенностью к различным видам наркоманий, а также к некоторым формам расстройств психики [16, 19]. Интерес к изучению гена *DAT* был инициирован результатами лечения детей, страдающих синдромом “дефицита внимания с гиперактивностью” (СДВГ). У детей, получавших психостимулирующие препараты, ингибирующие обратный захват дофамина, наблюдалась выраженная положительная динамика течения заболевания [17]. Ген *DAT* в этом исследовании был первым и главным геном-кандидатом для изучения ассоциации с СДВГ у детей. Анализ наследования аллелей в локусе *DAT-3'VNTR* проводился в семьях, которые включали родителей и больного ребенка, что позволило оценить риск передачи маркерного аллеля. Cook et al. [17] обнаружили достоверную ассоциацию аллеля, содержащего 10 повторов (длина фрагмента 480 п.н.), с данным синдромом. Позднее при изучении 40 семей с СДВГ была определена степень конкордантности по ло-

кусу DAT-3VNTR у моно- и дизиготных близнецов, оценки которой составили соответственно 81 и 29% [25]. Все последующие исследования полиморфизма данного локуса подтвердили ассоциацию гена DAT с СДВГ.

Позднее в ряде работ была показана тесная взаимосвязь СДВГ с алкогольной и наркотической зависимостью [31, 42], а также с психическими и поведенческими расстройствами [16, 20, 22]. Наличие данного синдрома существенным образом определяет некоторые характеристики зависимости: более короткий промежуток времени между началом употребления наркотика и развитием зависимости, более раннее начало приема ПАВ и более длительное течение, менее успешная терапия наркологического заболевания и т.д. Примерно у 50% индивидов с наркотической зависимостью [42] и у 75% лиц с алкогольной зависимостью [31] отмечались симптомы СДВГ. Таким образом, СДВГ можно рассматривать как фактор риска развития зависимости от ПАВ.

Известно, что кокаин блокирует перенос дофамина, увеличивая его концентрацию в синаптическом пространстве. Воздействие кокаина на переносчик дофамина провоцирует манифестацию паранойи у наркоманов, употребляющих этот наркотик. В связи с этим фактом был исследован аллельный полиморфизм локуса DAT-3VNTR у людей, страдающих наркотической зависимостью от психостимуляторов. При обследовании белых американцев и афро-американцев, употреблявших кокаин, не обнаружено генотипической ассоциации локуса с пристрастием к наркотику. Однако для белых американцев значимой оказалась связь аллеля, содержащего 9 повторов (длина аллеля 440 п.н.), с проявлением паранойи, индуцированной кокаином.

Исследование связи полиморфных вариантов генов DAT с опийной наркоманией в выборке русских мужчин выявило значительную ассоциацию с генотипом 440/440 п.н. [3].

Генетический контроль других систем

Разные авторы подтверждают значение генетического полиморфизма отдельных звеньев дофаминовой системы мозга в нарушениях психики, связанных с патологическим пристрастием к ПАВ. Однако известно, что на метаболизм дофамина влияют также нейронные системы, обеспечивающие обмен серотонина, норадреналина, -аминомасляной кислоты и опиатов. Поэтому при анализе генетической предрасположенности следует комплексно рассматривать различные нарушения в работе генов всех перечисленных систем головного мозга. Результаты применения комплексного подхода [16] были представлены в работе по исследованию 31-го гена, вовлеченного в нейротрансмиссию дофамина, серотонина, норадреналина и -аминомасляной кислоты. Полиморфные маркеры этих генов изучались в группе пациентов, страдающих патологическим пристрастием к карточной игре, и в контрольной группе. В многовариантный регрессионный анализ были включены 15 генов, и наиболее значимый вклад в развитие этого еще мало изученного психического расстройства был определен для генов DRD2, DRD4, DAT, TRH, ADRA2C, NMDAR1 и PS1. Результаты исследования подтверждают необходимость использования мультигенного профиля по наиболее значимым кандидатным локусам.

Серотонинергическая (5-НТ-) система непосредственно вовлечена в патогенез опийной зависимости. Интерес исследователей вызывает фермент триптофангидроксилаза (обозначение гена этого фермента — TRH), так как он является ключевым при синтезе серотонина из аминокислоты

триптофана. Для двух полиморфных маркеров гена TRH, расположенных в 7-м интроне, установлена ассоциация с предрасположенностью к никотиновой зависимости [41].

Другой фермент, 2,3-диоксигеназа триптофана (обозначение гена этого фермента — TDO2) лимитирует процесс превращения триптофана в N-формилкинуренин. Функциональные варианты гена TDO2 могут влиять на изменение уровня в плазме как серотонина, так и триптофана. Поэтому группой исследователей было выдвинуто предположение о потенциальной ассоциации полиморфных функциональных участков гена TDO2 с синдромом Туретта и различными видами наркомании [16]. Пять генов рецепторов серотонина (5HT1A, 5HT1Db, 5HT2A, 5HT2C и 5HT7) также рассматривались как кандидатные локусы при изучении алкоголизма [40]. Были получены предварительные результаты ассоциации с алкоголизмом двух генов, кодирующих рецепторы типа 5HT1Db и 5HT2C. Переносчик серотонина (ген 5-НТТ) выполняет функцию обратного транспорта серотонина в пресинаптическое пространство. В ряде публикаций обнаружена и подтверждена ассоциация полиморфных маркеров гена 5-НТТ (в основном маркера, локализованного в области промотера 5-НТТLP) как с алкоголизмом, так и с наркоманией [3, 37, 50].

При исследовании норадреналиновой нейротрансмиттерной системы наибольшее количество работ за последние несколько лет посвящено изучению гена фермента -гидроксилазы дофамина (обозначение гена — DBH), катализирующего синтез норадреналина из дофамина. В частности, было показано, что гаплотипы гена DBH, ассоциированные с низким уровнем активности этого фермента в плазме, чаще встречаются у наркоманов с паранойей, регулярно употребляющих кокаин [18].

В последнее время в качестве гена предрасположенности к героиновой наркомании рассматривается также ген -опиоидного рецептора (μ OR) [32]. Szeto et al. при изучении двух полиморфных локусов μ OR (в 1-м экзоне и во 2-м интроне) в выборке лиц китайской национальности обнаружили их ассоциацию с героиновой наркоманией [44]. В другом исследовании, проведенном в европейской популяции, обнаружена ассоциация полиморфного варианта в 5-м экзоне гена μ OR с алкоголизмом [40].

Таким образом, результаты молекулярно-генетических исследований показывают, что нет отдельных генов, мутации в которых детерминируют наркотическую зависимость. Вместе с тем общепризнанным, доказанным фактом является существование генов, которые нарушают нормальное функционирование ЦНС, проявляющиеся широким спектром взаимосвязанных импульсивных, компульсивных, аддиктивных и аффективных нарушений. Следовательно, можно заключить, что генетическая основа любого из перечисленных нарушений имеет отношение к наркотической зависимости.

Заключение

Обобщая результаты рассмотренных работ с позиций общей теории мультифакториальных заболеваний, можно предполагать, что гены, определяющие предрасположенность к конкретным видам наркотических препаратов, могут представлять различные генетические сущности (так называемые главные гены). Другие гены, аддитивные, формирующие общий фон предрасположенности к наркоманиям, могут для разных видов пристрастий быть одними и теми же. В этой связи развитие наркотической зависимости должно рассматриваться как результат сложного взаимодействия средовых, социальных, психических, биохимических и генетических факторов. Вместе с тем, существ-

ование общей генетической компоненты предрасположенности к наркоманиям и ко многим психическим заболеваниям, нарушениям поведения и асоциальным личностным нарушениям позволяет рассматривать их в качестве взаимных предикторов развития этих состояний.

Анализ результатов многочисленных исследований, направленных на поиск взаимосвязи молекулярно-генетических характеристик с различными сложно наследующимися заболеваниями, может, по-видимому, свидетельствовать, что прямые причинно-следственные отношения между одним конкретным геном и сложным поведением, к которому относится и наркомания, в целом представляются не столь однозначными из-за выраженного модифицирующего влияния условий среды.

В целом рассмотрение проблемы генетических основ наркотической зависимости позволяет сформулировать ряд положений.

1. Традиционные генетические методы исчерпали себя, и увеличение материала по существу не даст новых представлений о характере генетической обусловленности этиопатогенеза наркоманий. По-видимому, наибольший интерес и значимость представляли бы биохимические и молекулярно-генетические исследования дискордантных пар монозиготных близнецов.

2. Поскольку в процесс формирования наркотической зависимости вовлечены многие гены, каждый из которых обладает небольшим эффектом, то выявление их эффектов лучше всего осуществлять при сравнении большого числа пробандов, дифференцированных по времени начала наркотизации, скорости развития наркомании, тяжести заболевания, пола пробанда и других содержательных характеристик, с соответствующей поло-возрастной, этнически адекватной контрольной выборкой.

3. Многочисленные данные традиционных генетических и молекулярно-генетических методов анализа показывают, что до настоящего времени не обнаружены уникальные, специальные гены, которые обуславливали бы жесткую генетическую предрасположенность к наркоманиям. В этой связи генетическое предсказание предрасположенности к наркоманиям в практической работе может быть только ориентировочным. Вместе с тем, расшифровка генетики молекулярных механизмов патогенеза наркоманий может оказаться решающей для разработки и применения адекватных и эффективных методов профилактики и лечения пристрастий к наркотическим веществам.

4. Можно утверждать, что не существует одного гена, отвечающего за спектр наркотической зависимости. По-видимому, имеют значение лишь небольшое число главных генов и большое число модифицирующих. Особенно важны гены, вызывающие нарушение баланса дофаминергической и серотонинергической систем мозга.

5. Теоретически не исключается, что некоторые редкие генетические варианты, по-видимому, могут обуславливать предрасположенность к наркоманиям как простой менделирующий признак, реализация которого определяется специфическим воздействием средовых факторов. Другими словами, некоторая существенно меньшая часть случаев наркотической зависимости может быть связана с моногенно детерминируемой предрасположенностью.

6. Вовлеченные гены, вероятно, ответственны за изменение баланса нейромедиаторов, приводящее не только к наркоманиям, но и к целому спектру психических нарушений (импульсивных, компульсивных, аддиктивных, аффективных и тревожности).

7. Прогресс в изучении молекулярных основ наркоманий во многом будет определяться достижениями струк-

турной и функциональной геномики генов, участвующих в функционировании центральной нервной системы.

Таким образом, к настоящему времени получены строгие и убедительные данные о существовании наследственной предрасположенности к возникновению наркоманий. Тем не менее, значение генетических факторов в формировании аддиктивного поведения требует дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Анохина И.П. Биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ (патогенез): Лекции по наркологии / Под ред. Н.Н. Иванца. — Медпрактика, 2000. — С. 16—41.
2. Галеева А.Р., Юрьев Е.Б., Валинурова И.Р., Хуснутдинова Э.К. Изучение полиморфизма гена D2-рецептора дофамина у мужчин разной этнической принадлежности с острым алкогольным психозом // Ж. неврологии и психиатрии им. Корсакова. — 2000. — Т. 100, № 7. — С. 37—40.
3. Гареева А.Е. Исследование ассоциаций полиморфных вариантов генов переносчиков и рецепторов серотонина и дофамина с опийной наркоманией: Автореф. дисс. на соискание уч. Степени к.н. — Уфа, 2002. — 169 с.
4. Иванец Н.Н., Винникова М.А. Героиновая наркомания. — М., 2000. — 120 с.
5. Batel P. Addiction and schizophrenia // Eur. Psychiatry. — 2000. — Vol. 15 (2). — P. 115—122.
6. Benjamin J., Li I., Patterson C. et al. Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of novelty seeking // Nat. Genet. — 1996. — Vol. 12. — P. 81—84.
7. Berrettini W.H., Persico A.M. Dopamine D2 receptor gene polymorphisms and vulnerability to substance abuse in African Americans // Biol. Psychiatry. — 1996. — Vol. 40 (2). — P. 144—147.
8. Biederman J., Faraone S.V., Wozniak J., Monuteaux M.C. Parsing. The association between bipolar, conduct, and substance use disorders: a familial risk analysis // Biol. Psychiatry. — 2000. — Vol. 48 (11). — P. 1037—1044.
9. Bierut L.J., Dinwiddie S.H., Begleiter H. et al. Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking: a report from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism // Arch. Gen. Psychiatry. — 1998. — Vol. 55 (11). — P. 982—988.
10. Blomqvist O., Gelernter J., Kranzler H.R. Family-based study of DRD2 alleles in alcohol and drug dependence // Am. J. Med. Genet. — 2000. — Vol. 96 (5). — P. 659—664.
11. Blum K., Braverman E.R., Holder J.M. et al. Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive and compulsive behaviors // J. Psychoactive Drugs. — 2000. — Vol. 32, suppl.: i-iv. — P. 1-112.
12. Bolos A.M., Dean M., Lucas-Derse S. et al. Population and pedigree studies reveal a lack of association between the dopamine D2 receptor gene and alcoholism // J. Am. Med. Assoc. — 1990. — Vol. 264. — P. 3156—3160.
13. Cloninger C.R., Adolfsson R., Svrakic N.M. Mapping genes for human personality // Nat. Genet. — 1996. — N 12. — P. 3—4.
14. Comings D. The Gene bomb. — Hope Press, 1996. — 304 p.
15. Comings D., Gonzalez N., Wu S. et al. Homozygosity at the dopamine DRD3 receptor gene in cocaine dependence // Mol. Psychiatry. — 1999. — Vol. 4 (5). — P. 484—487.
16. Comings D.E. Clinical and molecular genetics of ADHD and Tourette syndrome. Two related polygenic disorders // Ann. N.-Y. Acad. Sci. — 2001. — Vol. 931. — P. 50—83.
17. Cook E.H., Stein M.A., Krakowski M.D. et al. Association of attention deficit disorder and the dopamine transporter gene // Am. J. Hum. Genet. — 1995. — Vol. 56. — P. 993—998.
18. Cubells J.F., Kranzler H.R., McCance-Katz E. et al. A haplotype at the DBH locus, associated with low plasma dopamine beta-hydroxylase activity, also associates with cocaine-induced paranoia // Mol. Psychiatry. — 2000. — Vol. 5 (1). — P. 56—63.
19. Doucette-Stamm L., Blakely D.G., Tian J. et al. Population genetic study of the human dopamine transporter gene (DAT1) // Genet. Epidemiol. — 1995. — Vol. 12 (3). — P. 303—308.
20. Doyle A.E., Faraone S.V., DuPre E.P., Biederman J. Separating attention deficit hyperactivity disorder and learning disabilities in girls: a familial risk analysis // Am. J. Psychiatry. — 2001. — Vol. 158 (10). — P. 1666—1672.

21. Ebstein, Novick O., Umansky R. et al. Dopamine D4 receptor exon III polymorphism associated with the human personality trait of novelty seeking // *Nature Genet.* — 1996. — Vol. 12. — P. 78–80.
22. Faraone S.V., Biederman J., Mick E. et al. A family study of psychiatric comorbidity in girls and boys with attention-deficit/hyperactivity disorder // *Biol. Psychiatry.* — 2001. — Vol. 50 (8). — P. 586–592.
23. Freimur M., Kranzler H., Satel S. et al. No association between D3 dopamine receptor (DRD3) alleles and cocaine dependence // *Addict. Biol.* — 1996. — Vol. 1. — P. 281–287.
24. Gelernter J., Kranzler H., Coccaro E. et al. D4 dopamine receptor alleles and novelty seeking in substance-dependent, personality-disorder and control subjects // *Am. J. Hum. Genet.* — 1997. — Vol. 61. — P. 1144–1152.
25. Gill M., Daly G., Heron S. et al. Confirmation of association between attention deficit hyperactivity disorder and a dopamine transporter polymorphism // *Mol. Psychiatry.* — 1997. — Vol. 2. — P. 311–313.
26. Giros B., Caron M.G. Molecular characterization of the dopamine transporter // *Trends. Pharmacol. Sci.* — 1993. — Vol. 14 (2). — P. 43–49.
27. Horowitz R., Kotler M., Shufman E. et al. Confirmation of an excess of the high enzyme activity COMT val allele in heroin addicts in a family-based haplotype relative risk study // *Am. J. Med. Genet.* — 2000. — Vol. 96 (5). — P. 599–603.
28. Karkowski L.M., Prescott C.A., Kendler K. Multivariate Assessment of Factors Influencing Illicit Substance Use in Twins From Female-Female Pairs // *Am. J. Med. Genet.* — 2000. — Vol. 96. — P. 665–670.
29. Kendler K.S., Prescott C.A. Caffeine intake, tolerance, and withdrawal in women: a population-based twin study // *Am. J. Psychiatry.* — 1999. — Vol. 156 (2). — P. 223–228.
30. Kendler K.S., Prescott C.A. Cannabis use, abuse, and dependence in a population-based sample of female twins // *Am. J. Psychiatry.* — 1998. — Vol. 155 (8). — P. 1016–1022.
31. Kuperman S., Schlosser S.S., Kramer J.R. et al. Developmental sequence from disruptive behavior diagnosis to adolescent alcohol dependence // *Am. J. Psychiatry.* — 2001. — Vol. 158 (12). — P. 2022–2026.
32. LaForge K.S., Yufarov V., Kreek M.J. Opioid receptor and peptide gene polymorphisms: potential implications for addictions // *Eur. J. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 410 (2-3). — P. 249–268.
33. Lawford B., Young R., Noble E. et al. The D2 Dopamine Receptor A1 Allele and Opioid Dependence: Association With Heroin Use and Response to Methadone Treatment // *Am. J. Med. Genet.* — 2000. — Vol. 96. — P. 592–598.
34. Li T., Zhu Z.H., Liu X. et al. Association analysis of polymorphisms in the DRD4 gene and heroin abuse in Chinese subjects // *Am. J. Med. Genet.* — 2000. — Vol. 96(5). — P. 616–621.
35. Lichtermann D., Franke P., Maier W., Rao M.L. Pharmacogenomics and addiction to opiates // *Eur. J. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 410 (2-3). — P. 269–279.
36. Mallet J. The TiPS/TINS lecture. Catecholamines: from gene regulation to neuropsychiatric disorders // *Trends. Pharmacol. Sci.* — 1996. — Vol. 17 (4). — P. 129–135.
37. Matsushita S., Yoshino A., Murayama M. et al. Association study of Serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and alcoholism // *Am. J. Med. Genet.* — 2001. — Vol. 105 (5). — P. 446–450.
38. McGue M., Elkins I., Iacono W. Genetic and Environmental Influences on Adolescent Substance Use and Abuse // *Am. J. Med. Genet.* — 2000. — Vol. 96. — P. 671–677.
39. Noble E.P. Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene: a review // *Eur. Psychiatry.* — 2000. — Vol. 15 (2). — P. 79–89.
40. Rommelspacher H., Smolka M., Schmidt L.G., Samochovec J., Hoche M.R. Genetic analysis of the mu-opioid receptor in alcohol-dependent individuals // *Alcohol.* — 2001. — Vol. 24 (2). — P. 129–135.
41. Sullivan P.F., Jiang Y., Neale M.C. et al. Association of the tryptophan hydroxylase gene with smoking initiation but not progression to nicotine dependence // *Am. J. Med. Genet.* — 2001. — Vol. 105 (5). — P. 479–484.
42. Sullivan M.A., Rudnik-Levin F. Attention deficit/hyperactivity disorder and substance abuse. Diagnostic and therapeutic considerations // *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* — 2001. — Vol. 931. — P. 251–270.
43. Sullivan P.F., Neale M.C., Silverman M.A. et al. An association study of DRD5 with smoking initiation and progression to nicotine dependence // *Am. J. Med. Genet.* — 2001. — Vol. 105 (3). — P. 259–265.
44. Szeto C.Y., Tang N.L., Lee D.T., Stadlin A. Association between mu opioid receptor gene polymorphisms and Chinese heroin addicts // *Neuroreport.* — 2001. — Vol. 12 (6). — P. 1103–1106.
45. Tsuang M.T., Lyons M.J., Meyer J.M. et al. Co-occurrence of abuse of different drugs in men: the role of drug-specific and shared vulnerabilities // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 1998. — Vol. 55 (11). — P. 967–972.
46. Vandenberg D.J., Zonderman A.B., Wang J. et al. No association between novelty seeking and dopamine D4 receptor (D4DR) exon III seven repeat alleles in Baltimore Longitudinal Study of Aging participants // *Mol. Psychiatry.* — 1997. — Vol. 2 (5). — P. 417–419.
47. Vandenberg D.J., Rodriguez L., Hivert E. et al. Long forms of the Dopamine receptor (DRD4) gene VNTR are more prevalent in substance abusers // *Am. J. Med. Genet.* — 2000. — Vol. 96. — P. 678–683.
48. Vanyukov M.M., Moss H.B., Kaplan B.B., Kirillova G.P., Tarter R.E. Antisociality, substance dependence, and the DRD5 gene: a preliminary study // *Am. J. Med. Genet.* — 2000. — Vol. 96 (5). — P. 654–658.
49. Wang T., Franke P., Neidt H. et al. Association study of the low-activity allele of catechol-O-methyltransferase and alcoholism using a family-based approach // *Mol. Psychiatry.* — 2001. — Vol. 6 (1). — P. 109–111.
50. Weizman A., Weizman R. Serotonin transporter polymorphism and response to SSRIs in major depression and relevance to anxiety disorders and substance abuse // *Pharmacogenomics.* — 2000. — Vol. 1 (3). — P. 335–341.

THE GENETIC FACTORS IN ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF DRUG DEPENDENCE

BOCHKOV N.P.
 ASANOV A.YU.
 AKSENOVA M.G.
 NOVIKOV A.V.
 DEMIKOVA N.S.

The recent data about genetic bases of etiology and pathogenesis of drug abuse are represented. The results from family and twin studies of drug abuse and comorbid conditions indicate the important role of heredity in liability to substance dependence and other psychiatric diseases. Among the biologic factors the brain neurotransmitter systems (mainly dopamin and serotonin) participate in formation of liability of drug abuse and psychiatric diseases. The most perspective investigation of molecular basis of predisposition to drug abuse is the search of candidate genes.

In general analysis of the associations between molecular characteristic (polymorphisms) of the dopamine transmitter and receptor genes and different kind of drug dependence reveal certain genetic influences. This predisposition may be the results heritable unique personality traits that influence initiation and maintenance of drug use and environmental risk factors.