

Молекулярно-генетический анализ наследственной отягощенности по алкоголизму у наркологических больных: полиморфизм гена дофаминового рецептора типа 2 (DRD2)

КИБИТОВ А.О.

к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, Национальный научный центр наркологии (ННЦН) Минздравсоцразвития, 119002, Москва, М.Могильцевский пер., 3, тел. (499) 241-0465, e-mail: druggen@mail.ru

ВОСКОБОВА Е.Ю.

к.м.н., в.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ННЦН Минздравсоцразвития, Москва

БРОДЯНСКИЙ В.М.

к.б.н., в.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ННЦН Минздравсоцразвития, Москва

ЧУПРОВА Н.А.

н.с. лаборатории молекулярной генетики, ННЦН Минздравсоцразвития, Москва

СМИРНОВА Е.В.

н.с. лаборатории молекулярной генетики, ННЦН Минздравсоцразвития, Москва

Наследственная отягощенность является наиболее зримым, клинически доступным и анамнестически выявляемым фактором, позволяющим предполагать наличие биологической (генетической) предрасположенности у больного. Нейрохимической основой зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) считается хроническая дисфункция дофаминовой (ДА) нейротрансмиттерной системы мозга, в первую очередь, затрагивающая систему подкрепления. Гены, кодирующие семейство дофаминовых рецепторов, в частности DRD2-рецептор, могут являться вероятными генами-кандидатами, вовлеченными в этиопатогенез зависимости от ПАВ. Целью настоящего ассоциативного исследования стало сравнительное изучение структуры полиморфных локусов Taq и Nco гена DRD2 у больных алкоголизмом и героиновой наркоманией с различной плотностью семейной отягощенности по наркологическим заболеваниям. Были генотипированы образцы ДНК 926 мужчин славянской этнической принадлежности (444 больных алкоголизмом, 249 больных героиновой наркоманией, 233 здоровых) по полиморфным локусам Taq и Nco гена DRD2 методом ПЦР с рестрикционным анализом. Было проведено изучение семейной истории больных и рассчитана плотность семейной отягощенности каждого больного. Выявлена устойчивая ассоциация полиморфизмом гена DRD2 с наркологическими заболеваниями: в обеих диагностируемых когортах обнаружено достоверное повышение частот генотипа A2/A1 и гаплотипа (A2/A1; N1/N1). Дальнейший анализ показал, что гаплотип (A2/A1; N1/N1) связан с отягощенностью по алкоголизму, а генотип A2/A1, вероятно, служит маркером зависимости от ПАВ вне связи с семейной отягощенностью. Больные алкоголизмом и героиновой наркоманией с высокой плотностью семейной отягощенности представляют собой единую генотипическую группу по полиморфным локусам гена DRD2. Полученные нами данные подтверждают взаимосвязь локусов Taq и Nco с плотностью семейной отягощенности по наркологическим заболеваниям. Будущие исследования, возможно, раскроют связь генетических детерминант с определенными клиническими фенотипами зависимости от ПАВ.

Ключевые слова: алкоголизм, героиновая наркомания, семейная отягощенность, генный полиморфизм, дофаминовые рецепторы

Введение

Наследственные факторы играют значительную роль в этиопатогенезе зависимости от ПАВ: описаны факты «накопления» алкоголизма в семьях больных, показано повышение риска заболевания алкоголизмом и наркоманиями в семьях с отягощенной наследственностью [3, 9, 11]. Многие авторы говорят о существовании биологической предрасположенности к зависимости от ПАВ, закрепленной на генетическом уровне [1, 10, 16, 22], однако природа и механизмы наследования предрасположенности остаются неясными. Согласно данным медицинской генетики [11, 24, 28], наследование предрасположенности к наркологическим заболеваниям относят к по-

лигенному либо олигогенному типу, предполагающему вовлеченность нескольких генов и не подчиняющемуся менделевским принципам.

Нейрохимической основой феномена зависимости от ПАВ считается хроническая дисфункция ДА нейротрансмиттерной системы мозга, в первую очередь, затрагивающая систему подкрепления [1, 2, 8, 19, 21]. Предполагается существование центрального патофизиологического механизма становления и поддержания зависимости от ПАВ [1, 2], находящегося под генетическим контролем, который не зависит от конкретного вида ПАВ и обеспечивает глубокие нейрохимические изменения у будущего больного еще до встречи с ПАВ, что и определяет биологическую базу собственно предрасположенности.

Клинические проявления зависимости от ПАВ выступают в качестве сложного фенотипа (фенотипа аддикции), определяемого многовариантным взаимодействием системы генов (генотипическим профилем аддикции), прежде всего ДА нейротрансмиттерной системы [2]. Значительная фенотипическая (клиническая) гетерогенность болезней зависимости от ПАВ в сочетании с генетической гетерогенностью диктует необходимость функционального подхода к поиску генов-кандидатов, вовлеченных в этиопатогенез зависимости.

В силу своей функциональной роли большой интерес в этом плане представляет семейство дофаминовых рецепторов, активно участвующих в регуляции работы всей дофаминовой системы. Дофаминовый рецептор типа 2 (DRD2) считается ауторецептором к дофамину, регулирует его концентрацию в синаптической щели и расположен на терминали нейрона, передающего нервный импульс. Описывается ведущая роль DRD2 в запуске и регуляции системы обратной связи посредством каскада внутриклеточных мессенджеров всех уровней, включая факторы регуляции транскрипции генов. Показано участие DRD2 в регуляции экспрессии нескольких генов ДА системы, в частности, тирозингидроксилазы, ключевого фермента биосинтеза всего семейства катехоламинов, прежде всего дофамина [19]. В генетических моделях алкоголизма на животных сниженный уровень дофамина и снижение плотности DRD2-рецепторов были обнаружены в мозге животных, предпочитающих алкоголь [21]. Кратковременная сверхэкспрессия гена *DRD2* в *Nac* была ассоциирована со значительным уменьшением потребления алкоголя у крыс *Sprague Dawley* [27].

Многие гены содержат вариабельные участки ДНК (полиморфные локусы), структура которых различна в популяции человека. Предполагается, что определенные варианты полиморфизма могут быть связаны с наследственными заболеваниями. Одним из инструментов генетики полигенных заболеваний является метод ассоциативных исследований, направленный на поиск статистически достоверных различий между частотами встречаемости того или иного варианта полиморфизма в выборках больных по сравнению с контрольной выборкой здоровых субъектов, а также между группами больных с различными клиническими фенотипами заболевания. Выявление подобных различий подтверждает возможную взаимосвязь, или ассоциацию, между определенным видом полиморфизма и заболеванием. Если известно, что вариант полиморфизма изменяет функционирование продукта экспрессии гена (функциональный полиморфизм), то положительный результат ассоциативного исследования может служить подтверждением

вовлечения гена, несущего полиморфный локус, в этиопатогенез заболевания.

В структуре гена *DRD2* человека (хромосомный локус 11q23) имеется значительное количество полиморфных локусов. Наиболее изученным в ассоциативных исследованиях алкоголизма и ряда психических заболеваний является локус Таq I (3'-область гена (C32806T, SNP). Предполагают, что аллель Таq1A ассоциирован с понижением плотности D2 рецепторов: некоторые авторы говорят о сниженном числе D2 рецепторов и сниженном метаболизме глюкозы в мозге тех индивидуумов, которые являются носителями DRD2 A1 аллеля [21], хотя это не общепризнано.

Данные литературы об ассоциации этого локуса с алкоголизмом и наркоманиями противоречивы. Аллель DRD2 Таq1 A1 впервые был ассоциирован с тяжелым алкоголизмом группой Blum в 1990 г. при изучении RFLP в мозге больных алкоголизмом *post mortem* [10]. С тех пор были опубликованы исследования, как подтверждающие, так и не подтверждающие эти данные. По результатам многочисленных и противоречивых исследований индивидуумов белой расы все же показана более высокая частота аллеля DRD2 Таq A1 у страдающих алкоголизмом по сравнению с контрольными индивидуумами [12]. Варианты гена *DRD2* также оказались ассоциированы с другими аддиктивными заболеваниями, включая кокаиновую, никотиновую и опииную зависимости [25]. В большинстве критических отзывов на эти исследования обращено внимание на потенциальное популяционное смешивание вследствие несоответствующего выбора контрольных групп, невозможности исключить из контрольных групп больных с зависимостью от ПАВ и неспособности адекватно и воспроизводимо оценить степень тяжести заболевания. Невозможность воспроизвести ранее описанные результаты привела к выводу, что полученные данные не поддерживают ассоциацию между аллелем A1 и алкоголизмом и наркоманиями [6, 7, 13—15, 26].

Локус Таq расположен на 10 kB ниже гена *DRD2* и поэтому может попадать в предел другой кодирующей области, чем ген *DRD2*, или в пределы регуляторной области. В пределах этой нижележащей области в 2004 г. был идентифицирован новый ген киназы (*ANKK1*) [20]. Продукт этого гена, анкерин, является членом семейства белков, вовлеченных в сигнальные трансдукционные проводящие пути. Изменения активности *ANKK1* могут предоставить альтернативные объяснения ранее описанному ассоциированию между DRD2 Таq1A и нейропсихическими заболеваниями, в том числе зависимостью от ПАВ [12].

Также имеются данные об ассоциации локуса *Nco I* (экзон 6/7 H(cat)313H(cac); cat->cac, SNP,

rs 6275) с алкоголизмом и героиновой наркоманией [4, 29], что делает изучение этого локуса привлекательным в медико-генетических исследованиях.

Вопрос о связи наследственной отягощенности по наркологическим заболеваниям с вариантами полиморфизма гена *DRD2* остается неясным. Наследственная отягощенность является наиболее зримым, клинически доступным и анамнестически выявляемым фактором, заставляющим предполагать наличие биологической (генетической) предрасположенности у больного. На наш взгляд, имеет значение не только формальный факт наличия отягощенности, но и ее количественная оценка — *плотность отягощенности* (количество случаев наркологических заболеваний в семье пациента). Клинический анализ выявляет широкий спектр плотности отягощенности у наркологических больных — от одного до 6—9 больных в семье. Мы предположили, что в случае связи вариантов полиморфного локуса гена *DRD2* с генетической предрасположенностью к болезням зависимости будет наблюдаться накопление либо элиминация определенных аллелей или генотипов в группах больных с отягощенностью, возможно, пропорциональные плотности отягощенности. Если выявленные варианты полиморфизма являются патогенетическими маркерами предрасположенности, то сдвиги частот их встречаемости, возможно, окажутся близкими для больных алкоголизмом и героиновой наркоманией.

Целью настоящего ассоциативного исследования стало сравнительное изучение структуры полиморфных локусов Taq и Nco гена *DRD2* у больных алкоголизмом и героиновой наркоманией с различной плотностью семейной отягощенности по наркологическим заболеваниям.

Пациенты и методы исследования

В исследовании принимали участие стационарные пациенты клиники НИЦ наркологии, мужского пола, славянской этнической принадлежности, не родственные между собой. Диагностическую когорту больных алкоголизмом составили 444 пациента с диагнозом *зависимость от алкоголя 2—3-й стадии* (F-10.2 по МКБ-10), средний возраст — $37,5 \pm 6,2$ года, диагностическая когорта больных наркоманией состо-

яла из 249 пациентов с диагнозом *зависимость от опиатов (героин)* (F-11.2 по МКБ-10), средний возраст — $27,3 \pm 4,4$ года. Пациенты с верифицированной психопатологией (шизофрения, депрессивные расстройства, суицидальные попытки) были исключены из исследования.

Анализ семейной отягощенности и ее плотности проводили в процессе опроса больного и его родственников. Каждая диагностическая когорта пациентов была разделена на группы: FН0 (неотягощенные) и FН (отягощенные). Затем группа отягощенных больных была разбита на подгруппы в зависимости от плотности отягощенности: FН1 (средняя плотность отягощенности, когда в семье имелся один кровный родственник с наркологической патологией), FН2 (высокая плотность отягощенности — 2 кровных родственника и более). Распределение групп больных по плотности семейной отягощенности представлено в табл. 1. У небольшой части пациентов не удалось получить достоверные сведения о семейной отягощенности (группа НД), и они были исключены из дальнейшего анализа.

Среди общей группы больных алкоголизмом доля неотягощенных больных была достоверно меньше (27%), чем в группе больных героиновой наркоманией — 33% ($p = 0,01$; $\chi^2 = 6,92$ (df = 1), OR = 1,59 [CI = 95% 1,12; 2,56]). Распределение больных по степени отягощенности (средняя или высокая) оказалось одинаковым и не связанным с видом зависимости. Наследственность больных оказалась в основном отягощена алкоголизмом, лишь у пяти больных (2%) героиновой наркоманией выявлены случаи наркомании в роду (у двух больных — братья, у трех — двоюродные братья). У части пациентов не удалось получить данных о семейной отягощенности, и они были исключены из дальнейшего исследования.

Контрольную группу составили 233 мужчины славянской этнической принадлежности, не родственные между собой, не имеющие диагностических признаков наркологической патологии, средний возраст — $38,5 \pm 7,2$ года. Участники контрольной группы не изучались с точки зрения семейной отягощенности по наркологическим заболеваниям.

Таблица 1

Плотность семейной отягощенности в диагностических когортах больных алкоголизмом и героиновой наркоманией

Когорты	Кол-во	FН0	FН	FН1	FН2	НД
Алкоголизм	444	122 (0,27)	276 (0,62)	162 (0,36)	114 (0,26)	46 (0,10)
Героиновая наркомания	249	83 (0,33)*	118 (0,47)	69 (0,28)	49 (0,20)	48 (0,19)

Примечание. * — $p < 0,05$; в скобках указана доля в диагностической когорте

Генотипирование образцов ДНК пациентов, полученных из венозной крови путем фенол-хлороформной экстракции, проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом. Для изучения были выбраны полиморфные локусы Таq и Nco, относящиеся к классу однонуклеотидных замен. Характеристики локусов представлены в табл. 2. Условия реакции и дизайн олигонуклеотидных праймеров были описаны ранее [5].

Статистическая обработка

В качестве анализируемых показателей использовали частоты встречаемости аллелей, генотипов и гаплотипов по полиморфным локусам гена *DRD2* в контрольной группе и группах пациентов. Для анализа результатов использовалась статистика χ^2 с доверительным интервалом 5%, дающая возможность оценки различий частоты признака в генеральных совокупностях по частотам признака в ограниченных выборках.

При анализе частот генотипов и гаплотипов применялся метод иерархической агломеративной кластеризации частот, позволяющий выделить группы генотипов с максимально сходными частотами (кластеры). Используется пошаговый алгоритм кластеризации в пространстве расстояний статистики χ^2 . На первом шаге все генотипы представляют собой отдельные кластеры. На каждом следующем шаге объединяются кластеры с наиболее близкими отношениями частот в двух группах. В результате из большого количества отдельных генотипов выделяется малое число наборов генотипов с приблизительно одинаковым отношением частот. После выделения таких кластеров оценивалась степень их гомогенности по тесту χ^2 . В случае значений P (обозначаемого здесь как P_k) много больше 0,05 (обычно мы использовали $P_k > 0,15$, чтобы полностью исключить возможную гетерогенность внутри кластера) проводилось сравнение кластерных частот с использованием статистики χ^2 и применением поправочного коэффициента Бонферрони для множественных сравнений. Полученные значения P обозначались как P_6 и частоты кластеров признавались различными с доверительным интервалом 5% ($P_6 < 0,05$). Относительный риск (отноше-

ние шансов, OR, odds ratio) при сравнении групп больных с контрольной группой оценивали как вероятность попадания носителя того или иного аллеля/генотипа/гаплотипа в группу больных с 95%-ным доверительным интервалом (CI = 95%).

Результаты

По результатам генотипирования были получены абсолютные и относительные частоты встречаемости аллелей, генотипов и гаплотипов (комбинация генотипов одновременно по двум локусам) (табл. 3, 4) по полиморфным локусам гена *DRD2* в группах сравнения (см. Материалы и методы). Отклонений от равновесия Харди—Вайнберга в диагностических когортах и контрольной группе не выявлено. Частоты аллелей и генотипов в группе контроля не отличались от среднепопуляционных для европейской популяции [12].

На первом этапе сравнивали диагностические когорты пациентов с контрольной группой и между собой, далее внутри когорт проводилось сравнение групп, имеющих разную плотность семейной отягощенности, с контрольной группой, после чего сравнивали неотягощенных пациентов с отягощенными и подгруппами с разной плотностью отягощенности. Дополнительно проводили сравнение подгрупп со средней и высокой плотностью отягощенности между собой. Далее сравнивали группы больных с одинаковой плотностью отягощенности из разных диагностических когорт.

Когорта больных алкоголизмом

Сравнение когорты больных алкоголизмом с контрольной группой выявило достоверное повышение частот: генотипа A2/A1 в группе больных (31,3 и 22,32%; $P_6 = 0,027$; $\chi^2 = 6,1$ (df = 1), OR = 1,58 [CI = 95% 1,09; 2,28]); гаплотипа (A2/A1; N1/N1) в группе больных (19,37 и 10,73%, $P_6 = 0,009$; $\chi^2 = 8,08$ (df = 1), OR = 1,95 [CI = 95% 1,22; 3,14]).

Группа не отягощенных алкоголизмом больных не отличалась от контрольной группы. В группе отягощенных больных алкоголизмом по сравнению с контрольной группой выявлены те же изменения, что и в

Таблица 2

Характеристики изученных полиморфных локусов гена *DRD2*

Ген, хромосомный локус	Локализация, тип полиморфизма, название в тексте	Рестриктаза	Полиморфные аллели
<i>DRD2</i> 11q23	3'-область гена. C32806T, SNP, Таq	Таq I	A1 — нет сайта узнавания рестриктазы Таq I
			A2 — есть сайт узнавания рестриктазы Таq I
	Экзон 6/7 Н(cat)313Н(cac); cat->cac, SNP, rs 6275. Nco	Nco I	N1 — нет сайта узнавания рестриктазы Nco I
			N2 — есть сайт узнавания рестриктазы Nco I

общей группе больных: повышена частота генотипа A2/A1 (30,9 и 22,32%, $p = 0,059$, тренд на границе значимости) и достоверно повышена частота гаплотипа (A2/A1; N1/N1) — (21,5 и 10,7%, $P_6 = 0,003$; $\chi^2 = 10,25$ (df = 1); OR=2,23 [CI = 95% 1,35; 3,68]). Кроме того, в этой группе достоверно повышена частота аллеля N1 (70,5 и 63,3%, $P_6 = 0,014$; $\chi^2 = 6,0$ (df = 1), OR = 1,39 [CI = 95% 1,07; 1,8]) и повышена частота генотипа N1/N1 (50,5 и 40,8%, $P_6 = 0,055$, тренд на границе значимости).

В группе больных алкоголизмом со средней плотностью отягощенности по сравнению с контрольной группой достоверно повышена частота аллеля A1 (24,2 и 18%, $P_6 = 0,034$; $\chi^2 = 4,48$ (df = 1); OR = 1,45 [CI = 95% 1,03; 2,06]); повышена частота генотипа A1/A1 (8,7 и 6,9%, $P_6 = 0,058$; тренд на границе значимости); достоверно повышена частота аллеля N1 (73 и 63,3%, $p = 0,004$; $\chi^2 = 8,1$ (df = 1); OR = 1,56 [CI = 95% 1,15;

2,13]); достоверно повышена частота генотипа N1/N1 (54,7 и 40,8%; $P_6 = 0,013$; $\chi^2 = 7,38$ (df = 1); OR = 1,75 [CI = 95% 1,17; 2,62]). В группе больных алкоголизмом с высокой плотностью отягощенности достоверно повышена частота гаплотипа A2/A1; N1/N1 (20,2%) по сравнению с контролем (10,7%, $P_6 = 0,036$; $\chi^2 = 5,57$ (df = 1); OR = 2,08 [CI = 95% 1,13; 3,84]).

На следующем этапе проводили сравнение групп больных алкоголизмом с разной плотностью отягощенности. Выявлены значительные отличия отягощенных больных от неотягощенных: повышена частота аллеля N1 (70,5 и 61,6%, $p = 0,012$; $\chi^2 = 6,29$ (df = 1); OR = 1,49 [CI 95% 1,09; 2,04]); повышена частота генотипа N1/N1 (50,5 и 38,4%, $P_6 = 0,048$; $\chi^2 = 5,09$ (df = 1); OR = 1,63 [CI = 95% 1,06; 2,51]); снижена частота кластера гаплотипов (A2/A2; N2/N2+A2/A1; N2/N1) — 17,5 и 31,2%; $P_6 = 0,007$; $\chi^2 = 9,31$ (df = 1); OR = 2,12 [CI = 95% 1,3; 3,46] (табл. 5А).

Таблица 3

Относительные (%) и абсолютные частоты встречаемости аллелей, генотипов и гаплотипов по полиморфным локусам Tag и NcO гена *DRD2* в диагностических когортах наркологических больных

	Алкоголизм	Наркомания	Контроль
Аллели			
Tag	N = 888	N = 498	N = 466
A2	0,787 (699)	0,793 (395)	0,82 (382)
A1	0,213 (189)	0,207 (103)	0,18 (84)
NcO	N = 888	N = 498	N = 466
N2	0,327 (290)	0,315 (157)	0,367 (171)
N1	0,673 (598)	0,685 (341)	0,633 (295)
Генотипы			
Tag	N = 444	N = 249	N = 233
A2/A2	0,631 (280)	0,623 (155)	0,708 (165)
A2/A1	0,313 (139)**	0,341 (85)**	0,223 (52)
A1/A1	0,056 (25)	0,036 (9)	0,069 (16)
NcO	N = 444	N = 249	N = 233
N2/N2	0,111 (49)	0,104 (26)	0,141 (33)
N2/N1	0,432 (192)	0,422 (105)	0,451 (105)
N1/N1	0,457 (203)	0,474 (118)	0,408 (95)
Tag+NcO	N = 444	N = 249	N = 233
A2/A2; N2/N2	0,106 (47)	0,100 (25)	0,125 (29)
A2/A2; N2/N1	0,318 (141)	0,281 (70)	0,343 (80)
A2/A2; N1/N1	0,207 (92)	0,241 (60)	0,24 (56)
A2/A1; N2/N2	0,004 (2)	0,004 (1)	0,017 (4)
A2/A1; N2/N1	0,115 (51)	0,141 (35)	0,1 (23)
A2/A1; N1/N1	0,194 (86)**	0,197 (49)**	0,107 (25)
A1/A1; N2/N1	0	0	0,009 (2)
A1/A1; N1/N1	0,056 (25)	0,036 (9)	0,06 (14)

Примечание. ** — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; * — тренд по сравнению с контрольной группой; # — $p < 0,05$ между группами больных

Больные со средней плотностью отягощенности также отличались от неотягощенных больных: достоверно повышена частота аллеля N1 (73 и 61,6%, $p = 0,004$; $\chi^2 = 8,38$ (df = 1); OR = 1,68 [CI = 95% 1,18; 2,39]); достоверно повышена частота генотипа N1/N1 (54,7 и 38,4%; $P_6 = 0,013$; $\chi^2 = 7,46$ (df = 1); OR = 1,92 [CI = 95% 1,2; 3,09]); достоверно снижена частота кластера гаплотипов (A2/A2; N2/N2+A2/A1; N2/N1) — 16,1 и 31,2%, $P_6 = 0,009$; $\chi^2 = 8,91$ (df = 1); OR = 2,32 [CI = 95% 1,32; 4,06]) (табл. 5B).

Больные с высокой плотностью отягощенности не отличались от неотягощенных больных и от больных со средней степенью отягощенности.

Когорта больных героинной наркоманией

Сравнение когорты больных героинной наркоманией с контрольной группой выявило достоверное повышение частоты генотипа A2/A1 (34,14 и 22,32%, $P_6 = 0,008$; $\chi^2 = 8,26$ (df = 1); OR = 1,8 [CI = 95% 1,2; 2,69]); достоверно повышена частота гаплотипа (A2/A1; N1/N1) — (19,67 и 10,73%, $P_6 = 0,004$; $\chi^2 = 10,09$ (df = 1); OR = 1,93 [CI = 95% 1,28; 2,91]), аналогичное таковым в когорте больных алкоголизмом.

Больные наркоманией из неотягощенных семей отличались от контрольной группы повышенной частотой генотипа A2/A1 (36,14 и 22,32%, $P_6 = 0,027$; $\chi^2 = 6,09$ (df = 1); OR = 1,97

Таблица 4

Относительные (%) и абсолютные частоты встречаемости аллелей, генотипов и гаплотипов по полиморфным локусам Tag и NcO гена DRD2 в группах с различной плотностью семейной отягощенности диагностических когорт наркологических больных

	FH0		FH		FH1		FH2		Контроль
Аллели									
	A 250	H 166	A 550	H 236	A 322	H 138	A 228	H 98	466
Tag									
A2	0,796 (199)	0,807 (134)	0,776 (427)	0,78 (184)	0,758 (244)	0,761 (105)	0,803 (183)	0,806 (79)	0,82 (382)
A1	0,204 (51)	0,193 (32)	0,224 (123)	0,22 (52)	0,242** (78)	0,239 (33)	0,197 (45)	0,194 (19)	0,18 (84)
NcO	250	166	550	236	322	138	228	98	466
N2	0,384 (96)	0,301 (50)	0,295 (162)	0,339 (80)	0,27 (87)	0,362 (50)	0,329 (75)	0,306 (30)	0,367 (171)
N1	0,616 (154)	0,699 (116)	0,705** (388) #	0,661 (156)	0,73**# (235)	0,638# (88)	0,671 (153)	0,694 (68)	0,633 (295)
Генотипы									
	A 125	H 83	A 275	H 118	A 161	H 69	A 114	H 49	233
Tag									
A2/A2	0,64 (80)	0,627 (52)	0,622 (171)	0,61 (72)	0,602 (97)	0,594 (41)	0,649 (74)	0,633 (31)	0,708 (165)
A2/A1	0,312 (39)	0,361** (30)	0,309* (85)	0,339** (40)	0,311 (50)	0,333 (23)	0,307 (35)	0,347 (17)	0,223 (52)
A1/A1	0,048 (6)	0,012 (1)	0,069 (19)	0,051 (6)	0,087* (14)	0,073 (5)	0,044 (5)	0,02 (1)	0,069 (16)
NcO	125	83	275	118	161	69	114	49	233
N2/N2	0,152 (19)	0,06 (5)	0,095 (26)	0,136 (16)	0,087 (14)	0,145 (10)	0,106 (12)	0,123 (6)	0,141 (33)
N2/N1	0,464 (58)	0,482 (40)	0,4 (110)	0,407 (48)	0,366 (59)	0,435 (30)	0,447 (51)	0,367 (18)	0,451 (105)
N1/N1	0,384 (48)	0,458 (38)	0,505** (139) #	0,457 (54)	0,547** (88) #	0,42 (29)	0,447 (51)	0,51 (25)	0,408 (95)
Гаплотипы									
Tag+NcO	125	83	275	118	161	69	114	49	233
A2/A2; N2/N2	0,152 (19)	0,048 (4)	0,087 (24)	0,136 (16)	0,081 (13)	0,145 (10)	0,096 (11)	0,123 (6)	0,124 (29)
A2/A2; N2/N1	0,304 (38)	0,349 (29)	0,313 (86)	0,254 (30)	0,286 (46)	0,29 (20)	0,351 (40)	0,204 (10)	0,343 (80)
A2/A2; N1/N1	0,184 (23)	0,229 (19)	0,222 (61)	0,22 (26)	0,236 (38)	0,159 (11)	0,202 (23)	0,306 (15)	0,24 (56)
A2/A1; N2/N2	0	0,012 (1)	0,007 (2)	0	0,006 (1)	0	0,009 (1)	0	0,017 (4)
A2/A1; N2/N1	0,16 (20)	0,133 (11)	0,087 (24)	0,153 (18)	0,081 (13)	0,145 (10)	0,096 (11)	0,163 (8)	0,1 (23)
A2/A1; N1/N1	0,152 (19)	0,217 (18)	0,215** (59)	0,186 (22)	0,223 (36)	0,188 (13)	0,202** (23)	0,184 (9)	0,107 (25)
A1/A1; N2/N1	0	0	0	0	0	0	0	0	0,009 (2)
A1/A1; N1/N1	0,048 (6)	0,012 (1)	0,069 (19)	0,051 (6)	0,087 (14)	0,073 (5)	0,044 (5)	0,02 (1)	0,06 (14)

Примечание. А — алкоголизм; Н — героинная наркомания; К — контроль; ** — $p < 0,05$; * — тренд при сравнениях с контрольной группой; # — $p < 0,05$ между группами больных

[CI = 95% 1,15; 3,38]) и сниженной частотой кластера гаплотипов (A2/A2; N2/N2+A1/A1; N1/N1) — (6 и 19%, $P_6 = 0,019$; $\chi^2 = 7,47$ (df = 1); OR = 3,29 [CI = 95% 1, 31; 8,31]) (табл. 5C). В группе отягощенных больных героиновой наркоманией по сравнению с контрольной группой выявлено: достоверное повышение частоты генотипа A2/A1 (33,9 и 22,32%, $P_6 = 0,04$; $\chi^2 = 5,43$ (df = 1); OR = 1,78 [CI = 95% 1,09; 2,91]); достоверное повышение частоты кластера гаплотипов (A2/A1; N2/N1+A2/A1; N1/N1) — 33,9 и 20,6%

($P_6 = 0,003$; $\chi^2 = 6,65$ (df = 1); OR = 1,91 [CI = 95% 1,16; 3,13]) (табл. 5D).

Больные со средней плотностью отягощенности не отличались от контрольной группы. Среди больных с высокой плотностью отягощенности в сравнении с группой контроля обнаружено достоверное снижение частоты кластера гаплотипов (A2/A2; N2/N1+A1/A1; N1/N1) — 22,4 и 40,3% ($P_6 = 0,039$; $\chi^2 = 6,15$ (df = 1); OR = 2,37 [CI = 95% 1,17; 4,82]) (табл. 5E).

При сравнении групп больных с разной плотностью отягощенности обнаружено, что у отягощенных

Таблица 5

Результаты кластерного анализа частот встречаемости гаплотипов по полиморфным локусам TaqI и NcoI гена DRD2 в группах с различной плотностью семейной отягощенности диагностических когорт наркологических больных

Кластеры гаплотипов	Группы сравнения		Достоверность различий
	Алкоголизм FH0 (n = 125)	Алкоголизм FH (275)	
A			
(A2/A2; N2/N2+A2/A1; N2/N1) Pk = 0,91	0,312 (39)	0,175 (48)	$P_6 = 0,007$; $\chi^2 = 9,31$ (df = 1); OR = 2,12 [CI 95% 1,3; 3,46]
Прочие Pk = 0,77	0,688 (86)	0,825 (227)	
B	Алкоголизм FH0 (n = 125)	Алкоголизм FH1 (n = 161)	
(A2/A2; N2/N2+A2/A1; N2/N1) Pk = 0,92	0,312 (39)	0,161 (26)	$P_6 = 0,009$; $\chi^2 = 8,91$ (df = 1); OR = 2,32 [CI 95% 1,32; 4,06]
Прочие Pk = 0,47	0,688 (86)	0,839 (135)	
C	Наркомания FH0 (n = 83)	Контроль (n = 233)	
(A2/A2; N2/N2+A1/A1; N1/N1) Pk = 0,57	0,06 (5)	0,19 (43)	$P_6 = 0,019$; $\chi^2 = 7,47$ (df = 1); OR = 3,29 [CI 95% 1, 31; 8,31]
Прочие Pk = 0,33	0,94 (78)	0,81 (190)	
D	Наркомания FH (n = 118)	Контроль (n = 233)	
(A2/A1; N2/N1+A2/A1; N1/N1) Pk = 0,78	0,339 (40)	0,206 (48)	$P_6 = 0,003$; $\chi^2 = 6,65$ (df = 1); OR = 1,91 [CI 95% 1,16; 3,13]
Прочие Pk = 0,77	0,661 (78)	0,794 (185)	
E	Наркомания FH2 (n = 49)	Контроль (n = 233)	
A2/A2; N2/N1+A1/A1; N1/N1) Pk = 0,6	0,224 (11)	0,403 (94)	$P_6 = 0,039$; $\chi^2 = 6,15$ (df = 1); OR = 2,37 [CI 95% 1,17; 4,82]
Прочие Pk = 0,76	0,776 (38)	0,597 (139)	
F	Наркомания FH0 (n = 83)	Наркомания FH (n = 118)	
(A2/A2; N2/N2+A1/A1; N1/N1) Pk = 0,74	0,06 (5)	0,186 (22)	$P_6 = 0,032$; $\chi^2 = 6,52$ (df = 1); OR = 3,29 [CI 95% 1,23; 8,75]
Прочие Pk = 0,77	0,94 (78)	0,814 (96)	
G	Наркомания FH0 (n = 83)	Наркомания FH1 (n = 69)	
(A2/A2; N2/N2+A1/A1; N1/N1) Pk = 0,57	0,06 (5)	0,217 (15)	$P_6 = 0,014$; $\chi^2 = 7,98$ (df = 1); OR = 4,01 [CI 95% 1,43; 11,26]
Прочие Pk = 0,89	0,94 (78)	0,783 (54)	
H	Алкоголизм FH0 (n = 124)	Наркомания FH0 (n = 83)	
(A2/A2; N2/N2+A1/A1; N1/N1) Pk = 0,85	0,202 (25)	0,06 (5)	$P_6 = 0,015$; $\chi^2 = 7,85$ (df = 1); OR = 3,61 [CI 95% 1,37; 9,51]
Прочие Pk = 0,74	0,798 (99)	0,94 (78)	
J	Алкоголизм FH (n = 275)	Наркомания FH (n = 118)	
(A2/A2; N2/N2+A2/A1; N2/N1) Pk = 0,79	0,175 (48)	0,288 (34)	$P_6 = 0,037$; $\chi^2 = 6,27$ (df = 1); OR = 1,9 [CI 95% 1,15; 3,14]
Прочие Pk = 0,91	0,825 (227)	0,712 (84)	

больных по сравнению с неотягощенными достоверно повышена частота кластера гаплотипов (A2/A2; N2/N2+A1/A1; N1/N1) — 18,6 и 6%, $P_6 = 0,032$; $\chi^2 = 6,52$ ($df = 1$); OR = 3,29 [CI = 95% 1,23; 8,75] (табл. 5F). Больные со средней степенью отягощенности отличались от неотягощенных больных: повышена частота кластера гаплотипов (A2/A2; N2/N2+A1/A1; N1/N1) 21,7 и 6%, $P_6 = 0,014$; $\chi^2 = 7,98$ ($df = 1$); OR = 4,01 [CI = 95% 1,43; 11,26] (табл. 5G). Больные с высокой плотностью отягощенности не отличались от неотягощенных больных и от больных со средней степенью отягощенности.

Сравнение диагностических когорт

Диагностические когорты не различались между собой. Далее сравнивали больных из разных диагностических когорт с одинаковой плотностью отягощенности. Среди неотягощенных больных обнаружено повышение частоты кластера гаплотипов (A2/A2; N2/N2+A1/A1; N1/N1) у больных алкоголизмом по сравнению с больными наркоманией (20,2 и 6%, $P_6 = 0,015$; $\chi^2 = 7,85$ ($df = 1$); OR = 3,61 [CI = 95% 1,37; 9,51]) (табл. 5H).

Среди отягощенных больных в среднем частота кластера гаплотипов (A2/A2; N2/N2+A2/A1; N2/N1) повышена у больных наркоманией по сравнению с больными алкоголизмом (28,8 и 17,5%, $P_6 = 0,037$; $\chi^2 = 6,27$ ($df = 1$); OR = 1,9 [CI = 95% 1,15; 3,14]) (табл. 5J).

В группе больных со средней степенью отягощенности у больных алкоголизмом по сравнению с больными наркоманией обнаружено достоверное повышение частоты аллеля N1 (73 и 63,8%, $p = 0,048$; $\chi^2 = 3,92$ ($df = 1$); OR = 1,54 [CI = 95% 1,01; 2,35]). Больные с высокой степенью отягощенности представляют собой единую группу независимо от диагностических когорт, различий частот изучаемых генотипов не выявлено.

Обсуждение результатов

Мы не подтвердили сообщения ряда авторов о достоверном превалировании аллеля Таq A1 среди больных алкоголизмом и наркоманией по сравнению с контрольной группой [13, 14, 17, 23]. Возможной причиной несовпадения данных, а часто и конфликтных результатов в подобных исследованиях может считаться проблема подбора адекватных клинических и контрольных групп. Если в клинических группах противоречия могут быть устранены согласованием классификации заболевания, например «злоупотребление» или «зависимость», то в отношении контрольных групп вопрос связан с самой суцностью пред-

ставления о предрасположенности к заболеванию, в нашем случае — к аддикции.

Предрасположенность является необходимым, но не достаточным условием для развития заболевания и не может считаться детерминирующим фактором, однозначно приводящим к манифестации заболевания. Следовательно, в любой группе контрольных индивидумов существует доля субъектов с предрасположенностью и как следствие, в рамках нашей гипотезы, эти субъекты являются носителями генотипического профиля аддикции. Присутствие таких носителей в любой группе здоровых лиц снижает достоверность различий в частотах встречаемости элементов генотипического профиля аддикции и, в случае незначительных различий частот в группах, нивелирует эти различия. Таким образом, значимость ассоциативных различий существенно зависит от комплекса факторов: номинальной величины разницы частот; размеров выборок как контрольных, так и клинических групп.

С другой стороны, обнаружение достоверных ассоциаций между группами пациентов и контрольной группой говорит о реально существующем сдвиге частот, фактически более значительном, чем выявляемые номинальные значения. С этой точки зрения особую ценность представляет сравнение частот элементов генопрофилей аддикции между самими группами пациентов, часто более информативное, чем сравнение с контрольной группой.

В нашем исследовании выявлена устойчивая ассоциация полиморфизма гена *DRD2* с наркологическими заболеваниями: в обеих диагностических когортах обнаружено достоверное повышение частот генотипа A2/A1 и гаплотипа (A2/A1; N1/N1), что подтверждает наши наблюдения на меньших выборках [5] и позволяет верифицировать данные о генотипическом единстве наркологических заболеваний. Продуктивность изучения частот гаплотипов подтверждается данными ряда авторов [29, 30]. Сравнение когорт алкоголизма и героиновой наркомании между собой не обнаружило различий, что также может служить подтверждением генотипической зависимости от разных видов ПАВ.

Алкоголизм

Не отягощенные семейным алкоголизмом больные алкогольной зависимостью не отличались от контроля, что дает возможность предположить взаимосвязь отягощенности и выявленных генотипических маркеров алкоголизма (генотип A2/A1 и гаплотип A2/A1; N1/N1). Это предположение подтверждается результатами сравнения отягощенных больных с контролем, которые отличались по уже выявленным и двум дополнительным маркерам: аллель N1 и генотип N1/N1. Больные с высокой плот-

ностью семейной отягощенности отличались от контроля по уже известному гаплотипу (A2/A1; N1/N1), больные со средней плотностью отягощенности отличались от контроля по уже известным маркерам (аллель N1 и генотип N1/N1) и дополнительным маркерам: частота аллеля A1 и генотипа A1/A1. Таким образом, можно утверждать, что гаплотип (A2/A1; N1/N1) связан с высокой плотностью отягощенности и обеспечивает отличия от контроля для всех групп больных, а генотип A2/A1, вероятно, не связан с плотностью отягощенности. Средняя плотность отягощенности обеспечивает наибольшую генотипическую гетерогенность, что приводит к появлению маркеров по локусу NcO.

Общая группа отягощенных больных и больные со средней плотностью отягощенности отличались от неотягощенных больных по тем же аллельным и генотипическим маркерам, что и от контроля, а также по частоте выявляемого кластера гаплотипов (A2/A2; N2/N2+A2/A1; N2/N1), которая оказалась снижена в обеих группах по сравнению с неотягощенными больными. В то же время, больные с высокой плотностью отягощенности не отличались от неотягощенных больных по этим признакам.

Героиновая наркомания

Неотягощенные больные наркоманией отличались от контрольной группы повышенной частотой уже известного генотипа A2/A1 и сниженной частотой кластера гаплотипов (A2/A2; N2/N2+A1/A1; N1/N1). Отягощенные больные также отличались от контроля по известному маркеру (генотип A2/A1) и была снижена частота кластера гаплотипов (A2/A1; N2/N1+A2/A1; N1/N1). Эти факты подтверждают отсутствие взаимосвязи между генотипом A2/A1 и плотностью семейной отягощенности по наркологическим заболеваниям. Больные со средней плотностью отягощенности не отличались от контрольной группы. Среди больных с высокой плотностью отягощенности в сравнении с группой контроля обнаружено снижение частоты кластера гаплотипов (A2/A2; N2/N1+A1/A1; N1/N1).

Выявлены значительные отличия отягощенных больных от неотягощенных: повышена частота кластера гаплотипов (A2/A2; N2/N2+A1/A1; N1/N1). Больные со средней плотностью отягощенности отличались от неотягощенных больных: повышена частота кластера гаплотипов (A2/A2; N2/N2+A1/A1; N1/N1), в то же время, больные с высокой плотностью отягощенности не отличались от неотягощенных больных и от больных со средней степенью отягощенности. Возможно, высокая доля неотягощенных больных среди когорты героиновой наркомании приводит к «стертой» картине взаимо-

связи между плотностью отягощенности и распределением генотипических маркеров.

Как мы показали, общие когорты больных алкоголизмом и героиновой наркоманией генотипически не различались между собой. Однако сравнение больных из диагностических когорт с одинаковой плотностью отягощенности выявило ряд скрытых различий: как неотягощенные, так и отягощенные больные различались по разным кластерам гаплотипов, но больные с высокой степенью отягощенности представляют собой единую генотипическую группу по изученным локусам полиморфизма независимо от диагностических когорт, что можно интерпретировать как дополнительное подтверждение единства этиопатогенеза наркологических заболеваний.

Таким образом, полученные нами данные подтверждают взаимосвязь локусов TaqI и NcO с плотностью семейной отягощенности по наркологическим заболеваниям. Факт выявления в группах больных однонаправленных изменений частот ряда вариантов этих локусов может быть веским аргументом в пользу определенного вклада этих генотипических маркеров в этиопатогенез зависимости от ПАВ.

Наибольший интерес представляет обнаружение однонаправленных изменений частот гаплотипа DRD2 (TaqI+NcO) у больных с разными видами зависимости, что, безусловно, подтверждает как единство генетических детерминант зависимости, так и необходимость системного анализа множественных вариантов полиморфизма. Вероятно, полиморфный локус NcO, находящийся в кодирующей области гена, оказывает воздействие на структуру рецептора DRD2, однако это воздействие проявляет себя только при наличии определенного генотипа по локусу TaqI. Последний лежит вне кодирующей области и может оказывать свое воздействие как регулятор транскрипции гена и, как предполагается, связан с плотностью рецепторов DRD2 [21].

Значительное сходство изменений частот аллелей, генотипов и гаплотипов по изученным нами полиморфным локусам является явным доказательством существования генетических детерминант, характерных для феномена зависимости. Тот факт, что выявленные детерминанты универсальны для зависимости от разных видов ПАВ (алкоголя и героина в нашем случае сравнения) может свидетельствовать об общем патогенетическом характере системы детерминант, вероятно, связанных с генетической предрасположенностью к наркологическим заболеваниям.

Мы не рассматривали синдромологию преморбидного состояния и не проводили анализ динамики и тяжести течения заболеваний. Будущие исследования, возможно, раскроют связь генетических детерминант

с определенными клиническими фенотипами зависимости от ПАВ.

Список литературы

1. Анохина И.П., Иванец Н.Н., Шамакина И.Ю., Кибитов А.О., Воскобоева Е.Ю., Хуснутдинова Э.К. Современные проблемы генетики зависимости от психоактивных веществ // Наркология. — 2004. — №6. — С. 76—83.
2. Анохина И.П., Кибитов А.О. Шамакина И.Ю. Генетика зависимости от психоактивных веществ // Наркология. Национальное руководство. — М.: Гэотар-Медиа, 2008. — С. 52—84.
3. Бочков Н.П., Асанов А.Ю., Аксенова М.Г., Новиков А.В., Демикова Н.С. Генетические факторы в этиологии и патогенезе наркоманий // Наркология. — 2003. — №1. — С. 7—14.
4. Гареева А.Э., Юрьев Е.Б., Хуснутдинова Э.К. Анализ ассоциаций NcoI и Taq 1A полиморфизма гена D2 рецептора дофаминергической системы с опийной наркоманией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2004. — Т. 104, №4. — С. 46—49.
5. Кибитов А.О., Воскобоева Е.Ю., Моисеев И.А., Шамакина И.Ю., Анохина И.П. Сравнительный анализ вариантов полиморфизма генов дофаминовых рецепторов DRD2 и DRD4 у больных с зависимостью от разных видов ПАВ // Наркология. — 2007. — №4. — С. 31—38.
6. Anghelescu I., Germeyer S., Muller M.J., Klawe C., Singer P., Dahmen N., Wetzel H., Himmerich H., Szegedi A. No association between the dopamine d2 receptor taq1 a1 allele and earlier age of onset of alcohol dependence according to different specified criteria // Alcohol Clin. Exp. Res. — 2001. — №25(6). — P. 805—809.
7. Blomqvist O., Gelernter J., Kranzler H.R. Family-based study of DRD2 alleles in alcohol and drug dependence // Am. J. Med. Genet. — 2000. — №96(5). — P. 659—664.
8. Bowirrat A., Oscar-Berman M. Relationship between dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and Reward Deficiency syndrome // Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. — 2005. — №132(1). — P. 29—37.
9. Cloninger C.R., Sigvardsson S., Gilligan S.B., von Knorring A.L., Reich T., Bohman M. Genetic heterogeneity and the classification of alcoholism // Adv. Alcohol Subst. Abuse. — 1988. — №7(3—4). — P. 3—16.
10. Comings D.E., Blum K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders // Prog. Brain Res. — 2000. — №126. — P. 325—341.
11. Dawson D.A., Harford T.C., Grant B.F. Family history as a predictor of alcohol dependence // Alcohol Clin. Exp. Res. — 1992. — №16(3). — P. 572—575.
12. Dick D.M., Wang J.C., Plunkett J., Aliev F., Hinrichs A., Bertelsen S., Budde J.P., Goldstein E.L., Kaplan D., Edenberg H.J., Nurnberger J.Jr., Hesselbrock V., Schuckit M., Kuperman S., Tischfield J., Porjesz B., Begleiter H., Bierut L.J., Goate A. Family-based association analyses of alcohol dependence phenotypes across DRD2 and neighboring gene ANKK1 // Alcohol Clin. Exp. Res. — 2007. — Oct. — №31(10). — P. 1645—1653.
13. Gelernter J., Kranzler H. D2 dopamine receptor gene (DRD2) allele and haplotype frequencies in alcohol dependent and control subjects: no association with phenotype or severity of phenotype // Neuropsychopharmacology. — 1999. — №20(6). — P. 640—649.
14. Gelernter J., Kranzler H., Satel S.L. No association between D2 dopamine receptor (DRD2) alleles or haplotypes and cocaine dependence or severity of cocaine dependence in European- and African-Americans // Biol. Psychiatry. — 1999. — №45(3). — P. 340—345.
15. Gorwood P., Batel P., Gouya L., Courtois F., Feingold J., Ades J. Reappraisal of the association between the DRD2 gene, al-

- coholism and addiction // Eur. Psychiatry. — 2000. — №15(2). — P. 90—96.
16. Gorwood P. Contribution of genetics to the concept of risk status for alcohol dependence // J. Soc. Biol. — 2000. — №194(1). — P. 43—49.
17. Haberstick B.C., Timberlake D., Smolen A., Sakai J.T., Hopfer C.J., Corley R.P., Young S.E., Stallings M.C., Huizinga D., Menard S., Hartman C., Grotper J., Hewitt J.K. Between- and within-family association test of the dopamine receptor D2 Taq1A polymorphism and alcohol abuse and dependence in a general population sample of adults // J. Stud. Alcohol Drugs. — 2007. — №68(3). — P. 362—370.
18. Lawford B.R., Young R.M., Noble E.P., Sargent J., Rowell J., Shadforth S., Zhang X., Ritchie T. The D(2) dopamine receptor A(1) allele and opioid dependence: association with heroin use and response to methadone treatment // Am. J. Med. Genet. — 2000. — №96(5). — P. 592—598.
19. Nestler E. Molecular mechanisms of Drug addiction // J. Neuroscience. — 1992. — №12(7). — P. 2439—2450.
20. Neville M.J., Johnstone E.C., Walton R.T. Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1 // Hum. Mutat. — 2004. — №23(6). — P. 540—545.
21. Noble E.P. Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene: a review // Eur. Psychiatry. — 2000. — №15(2). — P. 79—89.
22. Rothhammer F., Rothhammer P., Llop E. Genetics of addictive disorders // Rev. Med. Chil. — 2000. — №128(11). — P. 1279—1282.
23. Sakai J.T., Hopfer C.J., Hartman C., Haberstick B.C., Smolen A., Corley R.P., Stallings M.C., Young S.E., Timberlake D., Hewitt J.K., Crowley T.J. Test of association between Taq1A A1 allele and alcohol use disorder phenotypes in a sample of adolescent patients with serious substance and behavioral problems // Drug Alcohol Depend. — 2007. — №88(2—3). — P. 130—137.
24. Schuckit M.A. Twin studies in substance abuse: An overview // Twin research. 3. Epidemiological and Clinical studies. — N.Y. Alan R. Liss. Inc. — 1981. — P. 68—71.
25. Shahmoradgoli Najafabadi M., Ohadi M., Joghataie M.T., Valaie F., Riazalhosseini Y., Mostafavi H., Mohammadbeigi F., Najmabadi H. Association between the DRD2 A1 allele and opium addiction in the Iranian population // Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. — 2005. — №134(1). — P. 39—41.
26. Shaikh K.J., Naveen D., Sherrin T., Murthy A., Thennarasu K., Anand A., Benegal V., Jain S. Polymorphisms at the DRD2 locus in early-onset alcohol dependence in the Indian population // Addict. Biol. — 2001. — Sep. — №6(4). — P. 331—335.
27. Thanos P.K., Rivera S.N., Weaver K., Grandy D.K., Rubinstein M., Umegaki H., Wang G.J., Hitzemann R., Volkow N.D. Dopamine D2R DNA transfer in dopamine D2 receptor-deficient mice: effects on ethanol drinking // Life Sci. — 2005. — №77(2). — P. 130—139.
28. Vanyukov M.M., Tarter R.E. Genetic studies of substance abuse // Drug and Alcohol Dependence. — 2000. — Vol. 59. — P. 101—123.
29. Xu K., Lichtermann D., Lipsky R.H., Franke P., Liu X., Hu Y., Cao L., Schwab S.G., Wildenauer D.B., Bau C.H., Ferro E., Astor W., Finch T., Terry J., Taubman J., Maier W., Goldman D. Association of specific haplotypes of D2 dopamine receptor gene with vulnerability to heroin dependence in 2 distinct populations // Arch. Gen. Psychiatry. — 2004. — №61(6). — P. 597—606.
30. Yang B.Z., Kranzler H.R., Zhao H., Gruen J.R., Luo X., Gelernter J. Haplotype Variants in DRD2, ANKK1, TTC12, and NCAM1 are Associated With Comorbid Alcohol and Drug Dependence // Alcohol Clin. Exp. Res. — 2008. — Vol. 32(12). — P. 2117—2127.

**MOLECULAR GENETICS ANALYSIS OF A FAMILY HISTORY OF ALCOHOLISM
IN SUBSTANCE DEPENDENT PATIENTS: DRD2 GENE POLYMORPHISM**

KIBITOV A.O. MD., PhD, head, molecular genetics laboratory, National Research Center on Addiction, Moscow
VOSKOBEOVA E.Yu. MD., PhD, senior researcher, molecular genetics laboratory, National Research Center on Addiction, Moscow
BRODYANSKY V.M. MD., PhD, senior researcher, molecular genetics laboratory, National Research Center on Addiction, Moscow
CHUPROVA N.A. researcher, molecular genetics laboratory, National Research Center on Addiction, Moscow
SMIRNOVA E.V. researcher, molecular genetics laboratory, National Research Center on Addiction, Moscow

Genetic factors play an important role in the etiopathogenesis of psychoactive substance dependence. There seems to be biological predisposition for psychoactive substance dependence on genetic level. Hereditary load as a family history is one of the most visible, clinically available and anamnestically revealed factors allowing to propose existence of biological (genetic) predisposition in a patient. Chronic dysfunction of brain dopamine neurotransmitter system is considered to be the neurochemical background of psychoactive substance dependence. Genes coding for dopamine receptors family, DRD2 in particular, may be possible candidate genes involved in etiopathogenesis of psychoactive substance dependence. The aim of this association study was comparative examination of DRD2 gene Taq and Nco polymorphic loci in alcohol-dependent patients and heroin addicts with different density of family history. Methods: DNA samples from 926 male subjects of Slavonic origin in total (444 alcohol-dependent patients, 249 heroin addicts and 233 healthy controls) were genotyped for DRD2 gene Taq and Nco polymorphic loci using PCR-RFLP. Family history of patients was studied and density of family history was calculated for each patient. Results: There was found a robust association between DRD2 gene polymorphism and dependence diseases. In both diagnostic cohorts (alcoholism and heroin dependence) there was found significant increase in genotype A2/A1 and haplotype (A2/A1; N1/N1) frequencies. Subsequent analysis showed that haplotype (A2/A1; N1/N1) was associated with positive family history for alcoholism, and A2/A1, genotype possibly was a marker for psychoactive substance dependence independently of family history. Alcohol-dependent patients and heroin addicts with high density of family history represent themselves as a common genotypic group for DRD2 gene polymorphic loci. Obtained results support association between Taq and Nco loci with density of family history for addiction diseases. Further studies will probably reveal relationship of genetic determinants with specific clinical phenotypes of psychoactive substance dependence.

Key words: alcoholism, heroin dependence, family history, gene polymorphism, dopamine receptors