

Полиморфизм генов нейромедиаторной системы головного мозга *DRD4, DAT, 5-HTT* и опиоидной рецепции *OPRM1* у лиц, употребляющих наркотические средства

ЧЕРЕПКОВА Е.В. к.м.н., ст.н.с., Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, Новосибирск;
632017, Новосибирск, ул. Ак.Тимакова, д. 2; тел.: +7(383) 333-68-22; e-mail: csem@soramn.ru

Исследовались частоты аллелей и генотипов полиморфизмов гена DRD4 (VNTR), гена DAT (VNTR), гена 5-HTT (VNTR- и ID) и гена OPRM1 (SNP) у лиц мужского пола, русской национальности, употребляющих наркотические вещества. Выявлено, что генотип 4/3 гена DRD4 встречается только у лиц, употребляющих наркотические средства, наиболее встречающийся полиморфизм во всех группах — генотип 4/4. Установлено, что полиморфизм гена DAT у наркотизирующихся представлен достаточно высокой долей генотипов 9/10 и 10/10, но в остальных группах распределение такое же. У наркотизирующихся и в контрольной группе высока доля носителей генотипа I/D гена 5-HTT, генотип D/D встречается только у лиц, употребляющих наркотические вещества. Генотип 10/10 гена 5-HTT встречается чаще в группе наркотизирующихся, чем в общепопуляционной, что соответствует данным литературы. Ключевые слова: гены DRD4, DAT, 5-HTT, OPRM1, наркомания, полиморфизм

Введение

По данным исследований Российской академии государственной службы при Президенте РФ, наркомания выделена как мощнейший фактор сверхсмертности среди молодежи. Несмотря на то, что в потреблении наркотиков Россия отстает от западных стран, по сведениям Организации Объединенных Наций — лидирует в употреблении наиболее смертоносных инъективных наркотических средств [5, 23]. Наркологическое лечение позволяет добиваться только того, что лишь меньшинство пациентов не возвращается к наркотикам в течение одного года. Средняя продолжительность жизни наркомана, употребляющего героин, не превышает 5—7 лет [5].

На международной конференции в 1996 г. Института медицины Национальной академии наук США дано определение зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) как заболевания мозга, являющегося результатом взаимодействия генетических, биологических и психосоциальных факторов, а также влияния окружающей среды [10], т.е. генетическому компоненту отводится ведущее место [19].

Изучение генетических маркеров предрасположенности к зависимости от ПАВ позволяет определять группы биологического риска и разрабатывать специальные меры профилактики [6].

Предполагают, что в основе развития наркологического процесса лежат индивидуальные особенности функционирования нейромедиаторных систем и их компенсаторных возможностей при длительном воздействии наркотических веществ. Данные различия в

функционировании нейрональных систем и опиоидной рецепции обуславливают неодинаковую степень восприимчивости к определенным наркотическим веществам как отдельных лиц, так и этнических групп [4]. Именно это послужило основанием для изучения генов нейромедиаторных систем [20] и опиоидной рецепции [7].

Ген дофаминавого рецептора 4-подтипа (*DRD4*) рассматривается как ген-кандидат при наркоманиях [2], так как высокополиморфный участок тандемного поворота (VNTR) в 3-м экзоне может быть связан с разными функциональными модификациями.

Ген дофаминавого транспортера (*DAT*) с VNTR в 3'-нетранслируемой области гена исследуется как ген-кандидат в предрасположенности к наркомании и психическим расстройствам.

Ген серотонинового транспортера подкласса 5 (5-HTT) имеет два полиморфных маркера, ассоциирующихся с употреблением ПАВ: VNTR и ID.

Ген μ -опиоидного рецептора (*OPRM1*) с однонуклеотидным полиморфизмом (SNP) 118A-G также рассматривается как ген-кандидат при опиоидной зависимости.

Так как практически отсутствуют данные об ассоциации полиморфизмов генов нейромедиаторных систем и опиоидной рецепции с наркоманией в сибирской популяции, мы считаем целесообразным провести частотный анализ распределения генотипов генов-кандидатов у наркотизирующихся в сравнении с общей популяцией сибирского региона.

Пациенты и методы исследования

Были обследованы 93 лица мужского пола русской национальности в возрасте от 10 до 33 лет, обратившиеся за специализированной помощью в стационары г.Новосибирска в связи с употреблением ПАВ. Генетическое исследование включало в себя определение частот генотипов и аллелей изучаемых генов-кандидатов. На данном этапе были исследованы полиморфизмы генов: дофаминового рецептора 4-подтипа (*DRD4*, *VNTR*), дофамин-транспортного белка (*DAT*, *VNTR*), серотонинового транспортера 5-HTT (*ID* и *VNTR*) и μ -опиоидного рецептора (*OPRM1*, 118A-G). В контрольную группу был включен 41 мужчина аналогичного возраста из общей популяции. Для более точного определения частот генотипов и аллелей в популяции были использованы данные генотипирования по генам *DRD4* и *DAT* 839 мужчин и женщин в возрасте 25—64 лет, жителей г.Новосибирска. Генотипирование изучаемых полиморфизмов генов *DRD4*, *DAT*, 5-HTT, *OPRM1* проводилось по опубликованным методикам [8, 11, 14—16, 18, 21, 22]. Проводился частотный анализ распределения генотипов и аллелей исследуемых генов с использованием статистической программы SPSS 11.5. Генотипирование выполнено в лаборатории молекулярно-генетических исследований НИИ терапии СО РАМН (зав. лаб. — член-корр. РАМН Воевода М.И.).

Результаты и их обсуждение

В группе молодых людей, употребляющих ПАВ (93 чел.), частота генотипа 4/4 гена дофаминового рецептора 4-подтипа (*DRD4*) составляла 80%, в контрольной группе — 65,9%, в популяционной — 57,9 %. С невысокой частотой представлены среди наркотизирующихся носители генотипа 2/2 (6,7%), как и в популяционной группе (в 6,1% наблюдений), в контрольной данный генотип не встречался. Значительно реже среди употребляющих ПАВ были носители генотипа 4/2 (3,2%), как и у мужчин контрольной группы (12,2%), в то время как в общей популяции данный генотип не встречался. Носители генотипа 4/3 были выявлены только среди наркотизирующихся (6,7%). Распределение остальных генотипов, встречающихся в контрольной и популяционной группах, представлено в табл. 1. Частотное распределение аллелей показало, что во всех группах наиболее часто представлены носители аллеля 4. На втором месте по частоте встречаемости у наркотизирующихся и в общей популяции находится аллель 2, в контрольной он стоит на третьем месте. Аллели 3 и 5 в группе лиц, употребляющих наркотические вещества, встречаются реже относительно других. Данные аллели представлены в общепопуляционной группе, но не в контрольной.

Остальные аллели в популяционной и контрольной группах менее представлены, как следует из данных табл. 1.

Встречаемость генотипа 9/9 гена дофамин-транспортного белка (*DAT*) у пациентов с употреблением ПАВ (в 9,7% случаев) была практически такая же, как в контрольной группе (в 9,8%), в популяционной группе мужчин — в 3 раза меньше (3,7%). Генотип 9/10 гена в равных пропорциях присутствовал у обследуемых во всех трех группах: 35,5% у пациентов, в контрольной и популяционной группах (36,6%). Гомозиготный генотип 10/10 встречается одинаково в 54,8% у носителей основной и популяционной групп, почти так же в контрольной (53,7%). Схожая ситуация и в носительстве аллелей 9 и 10. Встречаемость других генотипов и аллелей в популяционной группе представлена в табл. 2.

У лиц, склонных к использованию наркотических средств, более чем в половине случаев (61,3%) встречалось носительство гетерозиготного генотипа I/D гена рецептора серотонина подкласса 5HT2A (*HTT ID*), в трети случаев — гомозиготного генотипа I/I (29%) и реже — гомозиготного генотипа D/D (9,7%), который не встречается в контрольной группе. В группе контроля генотип I/D встречается со сходной частотой ($61 \pm 7,6\%$), а генотип I/I — в 39% случаев. Значимых различий в выборках по частотам генотипов I/D *HTT* гена не обнаружено, наблюдается тенденция к меньшей встречаемости генотипа I/I в группе пациентов по сравнению с контрольной. По частоте аллелей I и D, как видно из табл. 4, можно отметить некоторое повышение доли носителей аллеля I в группе контроля, а носителей генотипа D — среди наркотизирующихся (табл. 3).

Носители генотипа 10/12 гена *HTT* среди основной группы встречались менее чем в половине случаев (45,2%), такая же частота носителей 10/12 и в контрольной группе (41,5%). Можно отметить, что среди употребляющих ПАВ носители генотипа 10/10 встречались несколько чаще (19,4% против 12,2% контрольной), а генотипа 12/12 — реже (35,5% против 46,3% контрольной группы). Соотношение частоты аллелей 10 и 12 (табл. 4) аналогично распределению данных генотипов.

Носителей генотипа A/A гена опиатного μ -рецептора (*OPRM1*) среди наркотизирующихся встречается в $67,7 \pm 4,8\%$ случаев, меньшую долю составляют носители генотипа A/G (29%) и генотипа G/G (3,2%). В контрольной группе носителей генотипа A/A было в $73,7 \pm 7\%$ случаев, A/G — в $23,7 \pm 6,8\%$, G/G — в $2,6 \pm 2,5\%$. Соответственно (табл. 5) в обеих группах высока доля аллеля A.

По данным литературы, посвященной генетическим исследованиям, установлено, что некоторые

психические и эмоциональные характеристики человека связаны с полиморфизмом 3-го экзона гена нейромедиаторной системы дофамина рецептора 4-подтипа *DRD4*. При обследовании лиц, страдающих наркотической зависимостью, была обнаружена повышенная частота встречаемости «длинных» аллелей VNTR полиморфизма гена *DRD4*, т.е. выявление носительства семи тандемных поворотов в 3-м экзоне гена *DRD4* дает основание отнести обследуемого субъекта к группе высокого биологического риска в отношении наркотической зависимости [1—3].

В обследуемой группе молодых людей мужского пола, этнически русских, по сравнению с контрольной и общепопуляционной группами мужчин, следует от-

метить тенденцию к накоплению носителей гомозиготного генотипа 4/4 гена *DRD4*. Генотип 4/2 гена *DRD4* у пациентов представлен намного реже, чем у мужчин контрольной группы, генотип 4/5 — чаще в популяционной. Только среди наркотизирующихся отмечено присутствие носителей генотипа 4/3. В отличие от данных по наркозависимым европейским и русским популяциям других регионов России о преобладании среди наркоманов носителей длинных аллелей, в сибирской популяции встречаются короткие аллели. Хотя нельзя исключить, что недостаточное разнообразие аллелей, представленных в группе больных, обусловлено отчасти ее небольшим размером. Длинные аллели представлены и в общей популяции.

Таблица 1

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма VNTR гена *DRD4* у наркотизирующихся и в популяции мужчин г.Новосибирска

	Больные наркоманией		Общая популяция		Контроль	
	n	%	n	%	n	%
Генотипы						
22	6	6,7	26	6,1	0	0
23	0	0	1	0,2	0	0
24	0	0	53	12,5	0	0
25	0	0	2	0,5	0	0
26	0	0	10	2,4	0	0
27	0	0	1	0,2	0	0
33	0	0	8	1,9	0	0
34	0	0	24	5,6	0	0
37	0	0	2	0,5	0	0
42	3	3,2	0	0	5	12,2
43	6	6,7	0	0	0	0
44	72	80	246	57,9	27	65,9
45	3	3,3	4	0,9	0	0
46	0	0	18	4,2	7	17,1
47	0	0	9	2,1	1	2,4
48	0	0	1	0,2	0	0
55	0	0	3	4,7	0	0
56	0	0	2	0,5	0	0
66	0	0	9	2,1	0	0
67	0	0	0	0	1	2,4
77	0	0	3	0,7	0	0
Аллели						
2	15	8,3	119	14,1	5	6,1
3	6	3,3	43	5,1	0	0
4	156	86,7	601	71,2	67	81,7
5	3	1,7	14	1,7	0	0
6	0	0	48	5,7	8	9,8
7	0	0	18	2,1	2	2,4
8	0	0	1	0,1	0	0

Таблица 2

**Частоты генотипов и аллелей полиморфизма VNTR гена DAT
в группе наркотизирующихся и в популяции мужчин г.Новосибирска**

	Больные наркоманией		Общая популяция		Контроль	
	n	%	n	%	n	%
Генотипы						
8/8	0	0	4	1,0	0	0
9/9	9	9,7	15	3,7	4	9,8
6/10	0	0	3	0,7	0	0
8/10	0	0	1	0,2	0	0
9/10	33	35,5	149	36,6	15	36,6
10/10	51	54,8	223	54,8	22	53,7
10/11	0	0	4	1,0	0	0
10/12	0	0	1	0,2	0	0
11/11	0	0	7	1,7	0	0
Аллели						
6	0	0	3	0,4	0	0
8	0	0	9	1,1	0	0
9	51	27,4	179	22	23	28
10	135	72,5	604	7,2	59	72
11	0	0	18	2,2	0	0
12	0	0	1	0,1	0	0

Таблица 3

**Частоты генотипов и аллелей полиморфизма ID гена HTT
в группе наркотизирующихся и в популяции мужчин г.Новосибирска**

	Больные наркоманией		Контроль	
	n	%	n	%
Генотипы				
I/I	9	29	16	39
I/D	19	61,3	25	61
D/D	3	9,7	0	0
Аллели				
I	37	59,7	57	69,5
D	25	40,3	25	30,5

Таблица 4

**Частоты генотипов и аллелей полиморфизма VNTR гена HTT
в группе наркотизирующихся и в популяции мужчин г.Новосибирска**

	Больные наркоманией		Контроль	
	n	%	n	%
Генотипы				
10/10	18	19,4	5	12,2
10/12	42	45,2	17	41,5
12/12	33	35,5	19	46,3
Аллели				
10	78	41,9	27	32,9
12	108	58,1	55	67,1

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма VNTR гена *OPRM1*
в группе наркотизирующихся и в популяции мужчин г.Новосибирска

	Больные наркоманией		Контроль	
	n	%	n	%
Генотипы				
A/A	63	67,7	29	73,7
A/G	27	29	9	23,7
G/G	3	3,2	1	2,6
Аллели				
A	153	82,6	67	85,9
G	33	17,4	11	14,1

Одним из важнейших функциональных белков нейромедиаторной дофаминовой системы является дофамин-транспортный белок, с помощью которого осуществляется обратный захват медиатора пресинаптической мембраной [1]. Поглощение дофамина осуществляется через активный чрезмембранный перенос с помощью белкового транспортера дофамина. В связи с этим, ген *DAT*, картированный на коротком плече хромосомы 5 (5p15.3), может рассматриваться как один из генов предрасположенности к развитию наркоманий и психических заболеваний. Особое внимание исследователей привлек 40-нуклеотидный tandemный повтор (VNTR) в 3'-нетранслируемой области гена. Среди больных опийной наркоманией наблюдалось преобладание гомозигот 10/10, а также гетерозигот 9/10. Аллель 9 предложено рассматривать в качестве аллеля — фактора риска алкоголизма и наркомании [6, 13—15].

В генотипе у пациентов, употребляющих наркотические средства, сибирской популяции прослеживается отчетливая тенденция к увеличению встречаемости генотипов 9/10 и 10/10 гена *DAT*, что соответствует данным литературы. Но в контрольной и общепопуляционной группах мужчин распределение исследуемых генотипов гена *DAT* было аналогичным. Имеется тенденция к увеличению частоты генотипа 9/9 гена *DAT* у лиц, употребляющих наркотические средства, и, аналогично, в контрольной группе мужчин, по сравнению с частотой генотипа 9/9 в группе мужчин из общей популяции.

Как известно, серотонин участвует в регуляции сложных поведенческих реакций. Имеются доказательства участия серотонина мозга в регуляции потребления наркотиков [6]. При изучении предрасположенности к нервно-психическим заболеваниям, в том числе к наркомании, особое внимание уделяется изучению генетического полиморфизма переносчика серотонина (ген *5-HTTLPR*), выполняющего функцию обратного транспорта серотонина в пресинаптическое пространство. При изучении VNTR-поли-

морфизмов во 2-м интроне этого гена обнаружена ассоциация гомозиготных генотипов, в частности 10/10 с наркотизацией у мужчин [2, 6]. В ряде публикаций обнаружена и подтверждена ассоциация полиморфных маркеров гена *5-HTT* (в основном маркера, локализованного в области промотора *5-HTTLPR*) как с алкоголизмом, так и с наркоманией [17].

У наркотизирующихся сибирской популяции несколько чаще представлены носители генотипа 10/12 гена *5-HTT*, чем у мужчин контрольной группы. Генотип 10/10 встречается у лиц с употреблением ПАВ чаще, чем в контрольной группе. Среди наркотизирующихся больше носителей аллеля 10. Различия не достигают уровня статистической достоверности, возможно, из-за небольшого размера групп.

Рассматривая I/D-полиморфизм гена *5-HTT*, следует отметить, что у наркотизирующихся и в контрольной группе чаще представлен генотип I/D. Носители генотипа D/D присутствуют только у лиц, употребляющих наркотические средства. В основной группе больше носителей генотипа D.

Действие опиатов на организм опосредовано через опиоидные рецепторы. Выявлена ассоциация наркомании с генами определенных аллелей опиоидных рецепторов. Существуют доказательства того, что генетическая вариабельность гена μ -опиоидных рецепторов (MOR) определяет предрасположенность к злоупотреблению различными нейротропными веществами [9]. Наиболее распространенным в кодируемой области гена *OPRM1* является однонуклеотидный полиморфизм (SNP) 118A-G. Действие β -эндорфина в 3 раза сильнее именно у носителей 118A-G варианта рецептора, вследствие чего данный генетический полиморфизм рассматривают маркером предрасположенности к употреблению ПАВ [7].

В нашей популяции как в обследуемой группе, так и в контрольной самый частый генотип A/A гена *OPRM1*, меньше всего представлен генотип G/G. Генотип A/G у наркотизирующихся встречался чаще.

В исследуемой и контрольной группах одинаково часто встречается генотип А/А, реже — генотип G/G.

В сибирской популяции подтверждение накопления носителей генотипа А/G гена *OPRM1* у лиц, употребляющих наркотические вещества, не получено.

Заключение

Полученные нами в ходе исследования результаты позволяют выделить определенные тенденции в распределении генотипов у наркотизирующихся в отличие от общей популяции.

Наиболее встречающийся полиморфизм гена *DRD4* во всех группах — генотип 4/4, в то время как генотип 4/3 встречается только у лиц, употребляющих наркотические средства. Длинные аллели, ассоциируемые с употреблением ПАВ, встречаются в общей сибирской популяции мужчин и женщин. Полиморфизм гена *DAT* у наркотизирующихся представлен достаточно высокой долей генотипов 9/10 и 10/10, но и в остальных группах распределение такое же. В основной группе генотип 10/10 гена *5-HTT* встречается чаще, чем в популяционной, что соответствует данным литературы. У наркотизирующихся и в контрольной группах высока доля носителей генотипа I/D гена *5-HTT*, генотип D/D встречается только у лиц, употребляющих наркотические вещества. По полиморфизму гена *OPRM1* распределение генотипов в группах оказалось без особых отличий, наиболее часто встречается генотип А/G.

Отмечено, что в Сибирском регионе широко распространены употребление и формирование активной зависимости от алкоголя и наркотических средств. В основном злоупотребление ПАВ объясняется традиционно-культуральной особенностью сибирского менталитета. Однако в соседних регионах, где наркотические средства являются значительно более доступными, зависимость от них распространена меньше (зависимость может не сформироваться даже после многократного употребления ПАВ). Соответственно, можем предположить, что склонность к употреблению ПАВ обусловлена не только традиционно-культуральными особенностями сибирской популяции, но и, возможно, ее генетическими особенностями.

Список литературы

1. Анохина И.П., Иванец Н.Н., Шамакина И.Ю. с соавторами. Современные проблемы генетики зависимости от психоактивных веществ // Наркология. — 2004. — №6. — С. 71—77.
2. Бочков Н.П., Асанов А.Ю., Аксенова М.Г. с соавторами. Генетические факторы в этиологии и патогенезе наркоманий (обзор литературы) // Наркология. — 2003. — №1. — С. 7—14.
3. Галеева А.Р., Гареева А.Э., Юрьев Е.Б., Хуснутдинова Э.К. Оценка VNTR-полиморфизма в генах переносчиков серотонина и дофамина у мужчин с опийной наркоманией // Молекулярная биология. — 2002. — Т. 36, №4. — С. 593—598.
4. Минко А.И., Линский И.В. Наркология. — М., 2004. — С. 736.
5. Халтурина Д.А., Коротаев А.В. Алкоголь и наркотики как важнейшие факторы демографического кризиса в России // Наркология. — 2006. — №3. — С. 43—49.
6. Agatsuma S., Hiroi N. Genetic basis of drug dependence and comorbid behavioral traits // Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi. — 2004. — Jun. — Vol. 24(3). — P. 137—145.
7. Bond, C., LaForge, K. S., Tian, M. et al. Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction // Proc. Nat. Acad. Sci. — 1998. — Vol. 95. — P. 9608—9613.
8. Chong R., Oswald L., Yang X. et al. The Mu-Opioid Receptor Polymorphism A118G Predicts Cortisol Responses to Naloxone and Stress // Neuropsychopharmacology. — 2006. — Vol. 31. — P. 204—211.
9. Contet C., Kieffer B.L., Befort K. Mu opioid receptor: a gateway to drug addiction // Curr. Opin. Neurobiol. — 2004. — Jun. — Vol. 14(3). — P. 370—378.
10. Dispelling the myth about addiction. — National Academy Press, Wash. D.C., 1997.
11. Gelernter J., Kranzler H., Cubells J. Genetics of two mu opioid receptor gene (*OPRM1*) exon I polymorphisms: population studies, and allele frequencies in alcohol- and drug-dependent subjects // Molecular Psychiatry. — 1999. — Vol. 4. — P. 476—483.
12. Gerra G., Garofano L., Santoro G. et al. Association between low-activity serotonin transporter genotype and heroin dependence: behavioral and personality correlates // Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet. — 2004. — Apr 1. — Vol. 126(1). — P. 37—42.
13. Glatt S.J., Bousman C., Wang R.S. et al. Evaluation of *OPRM1* variants in heroin dependence by family-based association testing and meta-analysis // Drug Alcohol Depend. — 2007. — Oct 8. — Vol. 90(2—3). — P. 159—165.
14. Heils A., Teufel A., Petri S et al. Allelic Variation of Human Serotonin Transporter Gene Expression // Journal Neurochemistry. — 1996. — Vol. 66, №6. — P. 2621—2624.
15. Janicki P.K., Schuler G., Francis D. et al. A Genetic Association Study of the Functional A118G Polymorphism of the Human Opioid Receptor Gene in Patients with Acute and Chronic Pain // Anesth. Analg. — 2006. — Vol. 103. — P. 1011—1017.
16. Kang M., Palmatier M., Kidd K. Global Variation of a 40-bp VNTR in the 3'-Untranslated Region of the Dopamine Transporter Gene (*SLC6A3*) // Biol. psychiatry. — 1999. — Vol. 46. — P. 151—160.
17. Lee N.M., Smith A.P. Opioid receptor polymorphisms and opioid abuse // Pharmacogenomics. — 2002. — Mar. — Vol. 3(2). — P. 219 — 227.
18. Lichter J.B., Barr C.L., Kennedy J.L. et al. A hypervariable segment in the human dopamine receptor D4 (*DRD4*) gene // Hum. Mol. Genet. — 1993. — Vol. 2. — P. 767—773.
19. Roques Bernard P. La dangerosité des drogues: Mécanismes neurobiologiques des addictions et approches thérapeutiques // M/S: Med. sci. — 2000. — Vol. 16, №12. — P. 1346—1354.
20. Saxon A.J., Oreskovich M.R. Genetic determinants of addiction to opioids and cocaine // Brkanac. Z. Harv. Rev. Psychiatry. — 2005. — Jul.—Aug. — Vol. 13(4). — P. 218—232.
21. Schmidt D., Fox N., Perez-Edgar K. et al. Association of *DRD4* with attention problems in normal childhood development // Psychiatric Genetics. — 2001. — 8 January. — №11. — P. 25—29.
22. Stober G., Jatzke S., Heils A. et al. Susceptibility for schizophrenia is not influenced by a functional insertion/deletion variant in the promoter of the serotonin transporter gene // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. — 1998. — №248. — P. 82—86.
23. United Nations. World drugs Report 2004. — N.Y.: United Nations. — 2004. — №2. — P. 195—208.

GENES POLYMORPHISMS OF BRAIN NEUROTRANSMITTER *DRD4*, *DAT*, *5-HTT* AND OF THE OPIOID RECEPTION *OPRM1* SYSTEM AT PERSONS TAKING DRUGS

CHEREPKOVA E.V.

Cand.med.sci., major research worker, Institute of Internal Medicine SB, Novosibirsk

e-mail: india06@mail.ru

*Alleles frequencies and polymorphisms genotypes frequencies of gene *DRD4* (VNTR), gene *DAT* (VNTR), gene *5-HTT* (VNTR- and ID) and gene *OPRM1* (SNP) were investigated at Russian males taking narcotic substances. It was determined that genotype 4/3 of gene *DRD4* occurs only at persons taking narcotic substances, the most often occurring polymorphism is genotype 4/4 in all groups. It was detected that the polymorphism of gene *DAT* at narcotized persons is presented by the high enough part of genotypes 9/10 and 10/10, but in the rest of groups the distribution is the same. At narcotized persons and in the control group, the carriers' part of genotype I/D of gene *5-HTT* is high. The genotype D/D occurs only at persons taking narcotic substances. The genotype 10/10 of gene *5-HTT* occurs more often than in population group, which conforms to the literature data.*

*Key words: *DRD4*, *DAT*, *5-HTT*, *OPRM1* genes, drug addiction, narcomania, polymorphism*