

Молекулярно-генетическое изучение наследственной предрасположенности к алкоголизму в популяциях якутов и эвенков Республики Саха (Якутия)*

КУЛИЧКИН С.С.¹

ФАСХУТДИНОВА Г.Г.²

КАЗАНЦЕВА А.В.²

ЗАЙНУЛЛИНА А.Г.²

НОСКОВА Т.Г.²

ГАРЕЕВА А.Э.²

ПАВЛОВ Ф.В.¹

МАТВЕЕВА Н.П.¹

ФЕДОРОВА С.А.¹

ХУСНУТДИНОВА Э.К.²

к.б.н., м.н.с. лаборатории молекулярной генетики; e-mail: kulichkin_stepan@mail.ru

к.б.н., м.н.с. лаборатории молекулярной генетики человека; e-mail: faskhutdinova@gmail.com

к.б.н., н.с. лаборатории молекулярной генетики человека; e-mail: kazantsa@mail.ru

к.м.н., н.с. лаборатории молекулярной генетики человека; e-mail: aigul_zainullina@mail.ru

к.б.н., м.н.с. лаборатории молекулярной генетики человека; e-mail: tatiana248@inbox.ru

к.м.н., н.с. лаборатории молекулярной генетики человека; e-mail: annagareeva@yandex.ru

зав. женской консультацией Мегино-Кангаласской Центральной районной больницы, Республика Саха (Якутия), e-mail: fepavlof@yandex.ru

к.м.н., с.н.с. лаборатории медико-социальных и нейро-психологических исследований; e-mail: nyusakha@mail.ru

д.б.н., зав. лабораторией молекулярной генетики; e-mail: sardaanafedorova@mail.ru

д.б.н., зав. лабораторией молекулярной генетики человека; e-mail: elzakh@rambler.ru

¹ — Якутский научный центр комплексных медицинских проблем СО РАМН, Якутск, 677019, Сергеляхское ш., 4; тел./факс: 8-4112-321981

² — Учреждение Российской академии наук Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, Уфа, 450054, пр. Октября, 71; тел./факс: 8-347-2356088

Дан анализ роли полиморфных вариантов генов-кандидатов в развитии алкоголизма у якутов и эвенков из Республики Саха (Якутия). Проведённое молекулярно-генетическое исследование показало, что полиморфные варианты генов DRD4, HTR1B, MAOA и ADH1B вносят вклад в формирование генетической структуры предрасположенности к алкоголизму в Республике Саха (Якутия).

Ключевые слова: популяционная генетика алкоголизма, предрасположенность к алкоголизму, генетические маркеры-предикторы

Введение

Согласно мировой статистике, аддиктивные расстройства входят в первую десятку причин смертности и представляют важную социальную проблему в большинстве стран мира. Алкоголизм — это вызванное злоупотреблением спиртными напитками хроническое психическое заболевание, характеризующееся патологическим влечением к алкоголю и связанными с ним физическими и психическими последствиями алкогольной интоксикации [1].

Алкогольная ситуация в Республике Саха (Якутия), как и в целом, по России остается острой социальной проблемой. В основе формирования данной патологии наряду с социальными важную роль играют и генетические факторы, которые отражают индивидуальные особенности деятельности нейромедиаторных

систем и ферментов метаболизма алкоголя [14, 16, 31]. Особая роль наследственности в формировании алкоголизма состоит в возникновении компенсаторных механизмов, обеспечивающих нормальное функционирование нейромедиаторных систем при длительном влиянии алкоголя на организм.

Наиболее плодотворным подходом к исследованию наследственной предрасположенности к алкоголизму является изучение ассоциаций между полиморфными локусами генов-кандидатов и заболеванием с учётом этнической принадлежности исследованных индивидов [7]. Якуты и эвенки из Республики Саха (Якутия) представляют особый интерес в плане анализа ассоциаций в связи с низким уровнем генетических различий между их субпопуляциями, т.е. большей гомогенностью по сравнению с остальными европейскими и азиатскими популяциями, как

* Работа частично финансировалась ФЦП «Сравнительное популяционно-генетическое изучение широко распространённых мультифакториальных заболеваний в популяциях ЕУ/АС и России». Госконтракт №02.527.11.0006/3, РГНФ 11-06-00554а, РФФИ 11-04-97032-р

было показано в исследованиях мтДНК, Y-хромосомы и некоторых аутосомных микросателлитных локусов [4, 5].

Ранее нами был проведен анализ полиморфных маркеров ряда генов дофаминергической системы, а именно, гена переносчика дофамина, *SLC6A3* (*VNTR* в 3'-нетранслируемом регионе), гена рецептора D2 дофамина, *DRD2* (rs1800497, rs6275), гена фермента моноаминоксидазы В (*MAOB*, rs1799836) у якутов из Республики Саха (Якутия), по результатам которого было выявлено, что аллель *DRD2*N1* — маркером повышенного риска развития алкоголизма, а гаплотип *N2A2* является протективным в отношении развития данного заболевания [3]. Выявление полиморфных вариантов генов-кандидатов, наиболее значимых в развитии заболевания, представляется актуальным как для фундаментальной науки, так и для практической медицины. Вышесказанное определило цель и задачи исследования — провести анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов-кандидатов (*DRD3*, *DRD4*, *HTR2A*, *HTR1B*, *5HTT*, *MAOA* и *ADH1B*) и изучить их роль в развитии алкоголизма у якутов и эвенков, а также возможные ассоциации исследованных полиморфных локусов с риском развития алкоголизма.

Обследуемые и методы исследования

В исследование были включены 106 якутов и 35 эвенков (мужчины и женщины, средний возраст: $43,4 \pm 13,4$ года) с диагнозом *хронический алкоголизм II стадии*, находившиеся на стационарном лечении в ГУ «Якутский республиканский наркологический диспансер» с 2000 по 2007 гг. Диагноз был поставлен в соответствии с Международной классификацией болезней десятого пересмотра (МКБ-10).

Контрольную группу составили 109 якутов и 47 эвенков, сопоставимые по полу и возрасту группе больных, не состоявшие на учёте у психиатра, нарколога и отрицавшие злоупотребление алкоголем. Этническую принадлежность определяли путем опроса, преимущественно до 3-го поколения.

ДНК была выделена из лимфоцитов периферической венозной крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции [Mathew, 1984]. Анализ полиморфных ДНК-локусов в генах *DRD3*, *DRD4*, *HTR2A*, *HTR1B*, *5HTT*, *MAOA* и *ADH1B* осуществляли методом ПЦР синтеза ДНК и ПДРФ-анализа. Продукты амплификации анализировались электрофоретически в 7%-ном полиакриламидном геле после окрашивания геля бромистым этидием с последующей визуализацией ДНК в ультрафиолетовом свете.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ «Statistica for Windows 5.0» (StatSoft), программного обеспечения MS Excel XP (Microsoft) и компьютерных программ «GENEPOP» и «RxC» (Rows x Columns). При попарном сравнении частот аллелей и генотипов в группах больных и контроля использовался критерий χ^2 (p) для таблиц сопряжённости 2×2 с поправкой Йейтса на непрерывность. Силу ассоциаций оценивали в значениях показателя соотношения шансов Odds Ratio (OR) (Schlesselman et al., 1982). Для оценки неравновесия по сцеплению между двумя полиморфными маркерами были использованы программы 2LD (<http://www.iop.kcl.ac.uk>) и EMLD (<http://epi.mdanderson.org>).

Результаты и обсуждение

Анализ ассоциаций полиморфного маркера 25G>A гена DRD3 с алкоголизмом в Республике Саха (Якутия)

В экзоне 1 гена рецептора D3 дофамина (*DRD3*) располагается несинонимичный полиморфный локус, первоначально идентифицированный как рестрикционный полиморфный вариант *BalI/MscI* (25G>A, *Ser9Gly*) [9], в настоящее время определяемый как rs6280. Транзиция аллеля *Т на *С нуклеотидной цепи соответствует замене аминокислоты серин на глицин в положении 9 в N-терминальном внеклеточном домене белка. Исследования К. Lundstrom и М. Turpin (1996) показали, что в результате данной транзиции изменяется способность рецептора D3 связываться с агонистом.

Всего в изученных группах якутов и эвенков было обнаружено два генотипа: *DRD3*A/*A* и *DRD3*A/*G*. Наиболее распространённым в контрольных выборках был гомозиготный генотип *DRD3*A/*A*, определённый в 80,23% случаев у якутов и в 95,35% у эвенков и соответственно аллель *DRD3*A*, выявленный в 90,12% случаев у якутов и в 97,67% случаев у эвенков. Аллель *DRD3*G* встречался с частотой 9,88% в контрольной выборке якутов и 2,33% в контрольной группе эвенков.

При сравнительном анализе контрольных групп якутов и эвенков было выявлено статистически достоверное различие в распределении частот аллелей и генотипов полиморфного маркера 25G>A гена *DRD3* ($p < 0,05$).

Распределения частот аллелей и генотипов данного локуса были схожими в группах больных с алкоголизмом и в контроле ($p > 0,05$) как у якутов, так и у эвенков.

Таким образом, проведённое нами исследование полиморфного маркера 25G>A гена *DRD3* не выявило вклад данного полиморфного варианта в развитие заболевания.

Анализ ассоциаций полиморфных маркёров -616C>G и 120 п.н. VNTR гена DRD4 с алкоголизмом в Республике Саха (Якутия)

Научный интерес к исследованию роли гена рецептора D4 дофамина (*DRD4*) при алкоголизме значительно возрос после сообщения J.C.Long с соавторами о наличии сцепления с алкоголизмом маркера D11S1984, расположенного на хромосоме 11, рядом с геном *DRD4* [24]. Исследования на животных обнаружили интересную роль рецептора D4 дофамина в формировании поведения: наряду с гиперчувствительностью к алкоголю [31] мыши-нокауты по гену *DRD4* демонстрировали пониженный «поиск новизны» по сравнению с мышами дикого типа [11].

У больных алкоголизмом из Республики Саха (Якутия) и в соответствующих контрольных группах нами проведен анализ полиморфных локусов -616C>G и 120 п.н. VNTR в промоторном регионе гена *DRD4*. Расположенный вблизи регуляторных областей маркер -616C>G в гене *DRD4* участвует в регуляции экспрессии: аллель *DRD4*С* приводит к потере AP-2-сайта связывания и репрессирует транскрипцию [6]. В литературе отмечено уменьшение экспрессии гена *DRD4* в ряду: 1 повтор > 2 повтора > 4 повтора — в отношении полиморфного VNTR локуса в 5'-UTR регионе гена *DRD4* [18].

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера -616C>G гена *DRD4* между группами больных алкоголизмом и контролем в зависимости от этнической принадлежности не выявил статистически достоверных различий ни у якутов, ни у эвенков ($p > 0,05$).

При сравнении и выявлении различий частот аллелей и генотипов полиморфного VNTR маркера в 5'-UTR гена *DRD4* между больными алкоголизмом и контрольными индивидами, согласно их этнической принадлежности, статистически значимых отличий вы-

явлено не было. Однако при анализе распределения частот аллелей и генотипов исследованного полиморфного локуса гена *DRD4* у больных и в контроле, в объединённых выборках, было обнаружено, что генотип *DRD4*L/*L* встречался с более высокой частотой в группе здоровых индивидов — в 41,3% случаев, по сравнению с больными алкоголизмом — 29,2% случаев ($\chi^2 = 3,90$; $p = 0,048$; $OR = 0,59$; 95%CI 0,36—0,97) (рис. 1).

Ранее сообщалось о связи полиморфного маркера VNTR гена *DRD4* с метамфетаминовой зависимостью в китайской популяции [23]. Полученный нами результат частично согласуется с данными ряда исследователей, обнаруживших ассоциацию аллеля *DRD4*L* с другой психической патологией — синдромом нарушения внимания с гиперактивностью (СДВГ) [19, 26]. Исследования G.Rogers с соавторами обнаружили ассоциацию короткого аллеля с чертами личности, такими, как импульсивность, поиск новых ощущений и экстраверсия в европейских популяциях [30]. Данные качества могут рассматриваться как промежуточные фенотипы предрасположенности к СДВГ и зависимости от психоактивных веществ. Однако проведённое нами исследование не подтвердило вклад короткого аллеля *DRD4*S* в формирование алкогольной зависимости у якутов и эвенков из Республики Саха (Якутия).

При оценке частот гаплотипов гена *DRD4* было обнаружено наличие неравновесия по сцеплению ($D' > 0,3$) между маркерами -616C>G и VNTR в 5'-UTR как в группе больных, так и в группе здоровых доноров. В результате последующего анализа гаплотипов гена *DRD4*, составленных на основе полиморфных маркёров VNTR и -616C>G, различий в распределении частот гаплотипов между больными алкоголизмом и здоровыми донорами как среди якутов ($\chi^2 = 4,42$; $df = 3$; $p = 0,219$), так и в объединённой выборке (якуты и эвенки) ($\chi^2 = 4,40$; $df = 3$; $p = 0,221$) выявлено не было.

Анализ ассоциаций полиморфного маркера -1438A>G гена HTR2A и полиморфного маркера 861G>C гена HTR1B с алкоголизмом в Республике Саха (Якутия)

HTR2A — один из основных серотониновых рецепторов, ответственных за постсинаптическую активацию переноса серотонина, который, таким образом, может участвовать в невропсихической регуляции, в первую очередь, связанной с нарушением потребления алкоголя [8, 32, 33]. Предполагается, что диаллельный полиморфный локус -1438A>G гена *HTR2A* в промоторном регионе или какие-либо другие локусы в этой области могут влиять на экспрессию гена и, следовательно, на плотность рецепторов в мозге [34]. В частности, было отмечено увеличение промоторной

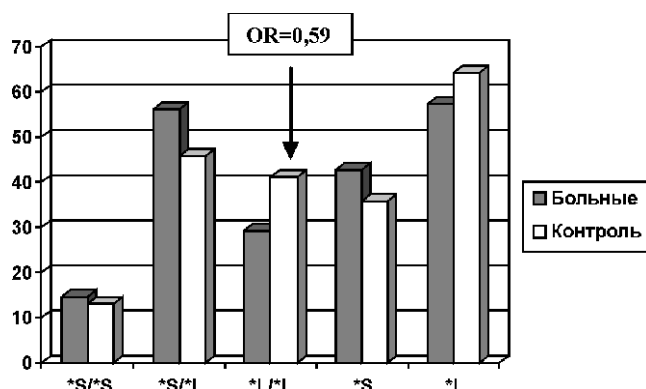


Рис. 1. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта 120 п.н. VNTR гена *DRD4* в объединённых выборках больных алкоголизмом и контроля

активности гена *HTR2A* в клетках, экспрессирующих конструкцию с аллелем *HTR2A*A* [29]. При исследовании поведения у мышей-нокаут по гену *HTR1B* наблюдались импульсивная агрессия, пониженная тревожность, повышенное исследовательское и сексуальное поведение, тяга к алкоголю и наркотическим веществам по сравнению с мышами «дикого типа» [36]. Полиморфный маркер *861G>C* влияет на экспрессию гена и, следовательно, на плотность рецептора (Huang et al., 1999).

По распределению частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *-1438A>G* гена *HTR2A* достоверных различий между популяциями якутов и эвенков, как и между группами больных алкоголизмом и контролем с учётом этнической принадлежности, а также в объединённых выборках, не выявлено ($p > 0,05$).

При сравнении распределения частот генотипов полиморфного локуса *861G>C* гена *HTR1B* в популяции эвенков было обнаружено достоверное различие между группами больных и контрольной выборкой ($\chi^2 = 4,70$; $p = 0,03$), связанное с увеличением частоты генотипа *HTR1B*C/*G* в группе контроля (рис. 2).

Гетерозиготный генотип *HTR1B*C/*G* является маркером пониженного риска развития алкоголизма у эвенков из Республики Саха (Якутия) (OR = 0,29; 95%CI: 0,1—0,81). Согласно данным литературы, молекулярно-генетические исследования полиморфного локуса *861G>C* гена *HTR1B*, проведённые в отношении алкоголизма, противоречивы: J. Lappalainen с соавторами (1998) установили, что у финнов и индейцев юго-восточной Америки, больных алкоголизмом, была повышена частота аллеля *HTR1B*C* по сравнению с контрольными выборками. Позднее С. Feig с соавторами (2000) нашли повышенную частоту аллеля *HTR1B*C* среди больных с алкогольной зависимостью — этнических немцев. Также была выявлена ассоциация аллеля *HTR1B*C* с токсикоманией и большим депрессивным эпизодом (Huang et al., 2003). Показанная нами роль гетерозиготного генотипа *HTR1B*C/*G* в качестве протективного фактора в отношении развития алкоголизма ранее в литературе описана не была.

Анализ ассоциаций полиморфных маркёров *5-HTTLPR* и *rs25531 A>G* гена *5-HTT* с алкоголизмом в Республике Саха (Якутия)

Рядом исследователей было отмечено, что ген переносчика серотонина (*5-HTT*) является основным регулятором серотонинергической нейротрансмиссии в различных регионах мозга [22]. Нами проведено изучение полиморфных локусов *5-HTTLPR* и *rs25531 A>G* в гене *5-HTT*. Однонуклеотидная замена *A>G*, присутствующая исключительно в инсер-

ционной форме локуса *5-HTTLPR* (*5-HTTLPR*L*), находится в сайте связывания фактора транскрипции AP-2, вследствие чего, вероятно, влияет на уровень экспрессии белка [12]. Выявлено, что наличие гаплотипа *5-HTTLPR*L_C* приводит к снижению уровня экспрессии мРНК гена *5-HTT* в клеточной линии лимфобластов, что примерно соответствует уровню экспрессии гена при наличии делеционной формы (*5-HTTLPR*S*) [27]. Исходя из этих данных, исключительно важным является совместное исследование полиморфных маркёров *5-HTTLPR* и *rs25531 A>G* в гене *5-HTT*.

Различия в распределении частот генотипов полиморфного маркёра *5-HTTLPR* гена *5-HTT* в этнических группах здоровых эвенков и якутов были статистически значимыми ($\chi^2 = 7,402$; $p = 0,023$). Это связано с тем, что частота генотипа *5-HTTLPR*L/*S* в контрольной группе якутов встречалась более чем в 2 раза чаще (37,14%) по сравнению с таковой у эвенков (15,91%), в то время как частота генотипа *5-HTTLPR*L/*L*, наоборот, была в 2 раза ниже и составила 3,81 и 6,82% у якутов и эвенков соответственно.

Ранее было показано, что S-аллель полиморфного маркёра *5-HTTLPR* ассоциирован с алкогольной зависимостью. Наиболее значимые ассоциации наблюдались среди людей с сопутствующими психическими отклонениями в отношении их раннего начала или более серьёзной формы алкоголизма [13]. Но не все исследования обнаружили эту ассоциацию [20], поздние публикации представили сложную взаимосвязь между транспортной активностью, опосредованной данным полиморфным локусом, и историей злоупотребления алкоголем [17]. В результате нашего исследования не были обнаружены статистически достоверные различия в распределении частот аллелей и генотипов маркёров *5-HTTLPR* и *rs25531* гена *5-HTT* между группами больных алкоголизмом и контрольными группами из Республики Саха (Якутия).

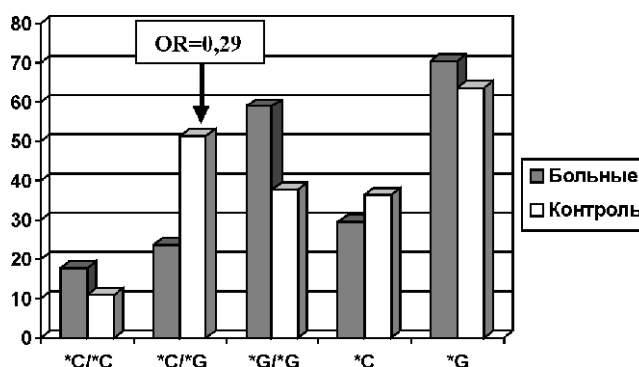


Рис. 2. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта *861G>C* гена *HTR1B* в исследованных выборках эвенков

Анализ ассоциаций полиморфных маркёров 1460C>T и MAOA-LPR гена MAOA с алкоголизмом в Республике Саха (Якутия)

Среди инактивирующих ферментов для серотонина наиболее активным является моноаминоксидаза (MAO), для дофамина — MAO и катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ). Предполагается, что алкоголь и продукты его метаболизма действуют, с одной стороны, как либераторы мозговых биогенных аминов, а с другой, — как ингибиторы инактивирующих ферментов. Ген MAOA расположен на хромосоме X, в связи с чем представлен разным числом аллелей у мужчин и женщин. В нашем исследовании мы проводили анализ распределения частот генотипов и аллелей с учётом половой принадлежности.

В результате молекулярно-генетических исследований полиморфного маркёра 1460C>T (*EcoRV*) гена MAOA в популяциях якутов и эвенков из Республики Саха (Якутия) обнаружено 2 гемизиготных генотипа у мужчин: MAOA*C и MAOA*T, частоты которых составили соответственно в популяции якутов 71,67% и 28,33%, в популяции эвенков 63,64% и 36,36%. У женщин обнаружено 3 генотипа: MAOA*C/*C, MAOA*C/*T и MAOA*T/*T, частоты которых составили соответственно в популяции якутов 35,71%, 35,71% и 28,58%, в популяции эвенков 14,81%, 48,15% и 37,04%.

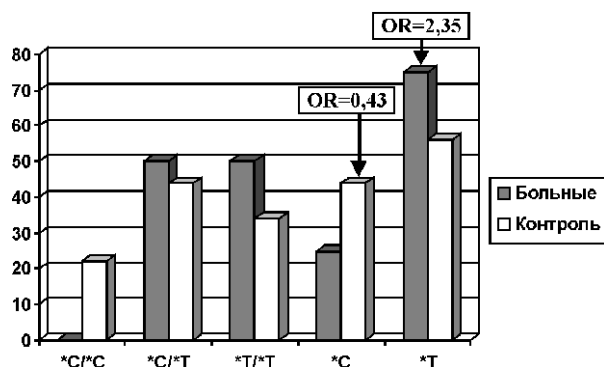


Рис. 3. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта 1460C>T гена MAOA в объединённых выборках женщин, больных алкоголизмом и индивидов контрольной группы

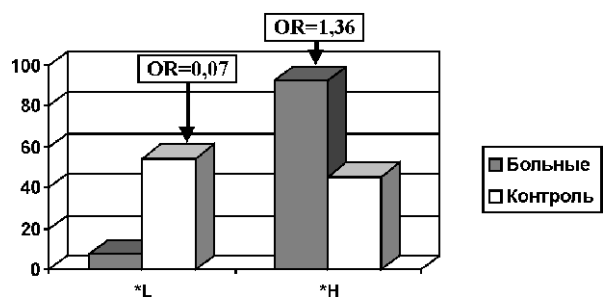


Рис. 4. Распределение частот гемизиготных генотипов полиморфного маркёра LPR гена MAOA у мужчин, больных алкоголизмом и здоровых индивидов в популяции эвенков

частоты которых составили соответственно в популяции якутов 35,71%, 35,71% и 28,58%, в популяции эвенков 14,81%, 48,15% и 37,04%.

В объединённой выборке женщин установлено, что частота аллеля MAOA*T в контрольной выборке была достоверно ниже по сравнению с таковой у женщин, страдающих алкоголизмом ($\chi^2 = 3,87$; $p = 0,049$; OR = 2,35; 95%CI 1,07—5,15) (рис. 3).

Полученные результаты согласуются с данными Е. Горбуновой с соавторами [2], показавшими, что MAOA*T является аллелем риска острого алкогольного психоза в популяции башкир.

В группе мужчин эвенкийской этнической принадлежности между больными и контролем нами выявлены достоверные различия по распределению частот генотипов полиморфного локуса LPR гена MAOA ($\chi^2 = 6,33$; $p = 0,025$), обусловленные снижением частоты гемизиготного генотипа MAOA*L (OR = 0,07; 95%CI 0,01—0,74) и достоверным повышением частоты генотипа MAOA*H ($\chi^2 = 4,27$; $p = 0,038$; OR = 14,1; 95%CI 58,27—113,52) у больных (рис. 4).

Ранее было показано, что аллель MAOA*H является протективным для развития алкоголизма у мужчин татарской этнической принадлежности из Волго-Уральского региона [2]. Затем была обнаружена ассоциация аллеля MAOA*H с риском развития антисоциального поведения, развитием алкоголизма и импульсивным поведением у финнов (Tikkanen, 2009), а также с тяжёлым течением метамфетаминового психоза у японцев [27], агрессивным антисоциальным поведением у больных алкоголизмом женщин [15]. Полученные нами результаты указывают на вовлечение моноаминоксидазы A в патогенез алкоголизма и позволяют сделать выводы, что аллель MAOA*L является протективным, а аллель MAOA*H — маркёром риска в отношении развития хронического алкоголизма у мужчин эвенкийской этнической принадлежности.

В результате сравнения распределения частот гаплотипов гена MAOA, составленных из полиморфных маркёров 1460C>T и MAOA-LPR, были выявлены достоверные различия между больными алкоголизмом и здоровыми донорами как среди якутов ($\chi^2 = 39,26$; $df = 3$; $p < 0,0001$), так и в объединённой выборке (якуты и эвенки) ($\chi^2 = 40,30$; $df = 3$; $p < 0,0001$). Дальнейший анализ множественных сравнений показал, что протективным маркёром при развитии алкоголизма как среди якутов ($\chi^2 = 11,41$; $p = 0,0005$; OR = 0,005; 95%CI 0,44—0,37), так и в объединённой выборке (якуты и эвенки) ($\chi^2 = 13,96$; $p = 0,0008$; OR = 0,005; 95%CI 0,46—0,30) является редкий в группе больных гаплотип MAOA*H*T (рис. 5).

Анализ ассоциаций
полиморфного маркера 143A>G гена ADH1B с риском
развития алкоголизма в Республике Саха (Якутия)

Ген фермента алкогольдегидрогеназы *ADH1B* содержит два активно изучаемых функциональных полиморфизма: *Arg47His* и *Arg369Cys*, которые являются результатом транзиций *143A>G* и *1108T>C* соответственно. Фермент, кодируемый *ADH1B*А*, обладает повышенной активностью, обеспечивает более быстрое накопление ацетальдегида, который оказывает токсическое действие на многие ткани организма [28].

При сравнении распределения частот аллелей полиморфного маркера *143A>G* гена *ADH1B* в популяции якутов обнаружено достоверное увеличение частоты аллеля *ADH1B*А* в контрольной выборке ($\chi^2 = 5,08$; $p = 0,024$; $OR = 0,47$; $CI = 0,25—0,87$), в то время как в выборке больных аллель *ADH1B*G* оказался достоверно чаще представленным ($\chi^2 = 5,08$; $p = 0,024$; $OR = 2,12$; $CI = 1,14—3,95$) (рис. 6).

В объединённой выборке показано достоверное увеличение частоты генотипа *ADH1B*G/*G* у больных алкоголизмом ($\chi^2 = 4,18$; $p = 0,040$; $OR = 1,99$; $95\%CI 1,09—3,65$). Также было выявлено, что в объединённой выборке аллель *ADH1B*G* является фактором риска развития алкоголизма ($\chi^2 = 6,02$; $p = 0,014$; $OR = 2,07$; $95\%CI 1,18—3,62$), а аллель *ADH1B*А* — протективным фактором ($\chi^2 = 6,02$; $p = 0,014$; $OR = 0,48$; $95\%CI 0,27—0,84$) в отношении развития данного заболевания в Республике Саха (Якутия) (рис. 7).

Проведённые ранее исследования свидетельствуют, что аллель *ADH1B*А* и соответствующая ему атипичная алкогольдегидрогеназа реже встречаются у больных алкоголизмом, чем среди здоровых индивидов; среди страдающих алкоголизмом носители данного аллеля употребляют меньшие дозы этанола, чем индивиды, у которых он отсутствует [21, 28]. Полученные нами данные согласуются с результатами исследований G.Oroszi и Sh.-L.Lee [21, 28] и указывают на вовлечённость гена *ADH1B* в патогенез алкоголизма в Республике Саха (Якутия).

Заключение

Статистически значимые различия между контрольными группами якутов и эвенков обнаружены в распределении частот генотипов и аллелей полиморфных локусов *25G>A* гена *DRD3* и *5-HTTLPR* гена *5-HTT*.

Маркерами повышенного риска развития хронического алкоголизма у якутов является аллель *ADH1B*143G*, маркером пониженного риска — гаплотип *MAOA*H*T*, тогда как у эвенков маркером пониженного риска развития хронического алкоголиз-

ма является гетерозиготный генотип *HTR1B*861C/G*.

Маркерами повышенного риска развития хронического алкоголизма в объединённой выборке из РС(Я) являются аллель *ADH1B*143G* и генотип *ADH1B*143G/G*, маркерами пониженного риска — генотип *DRD4*L/L* и гаплотип *MAOA*H*T*.

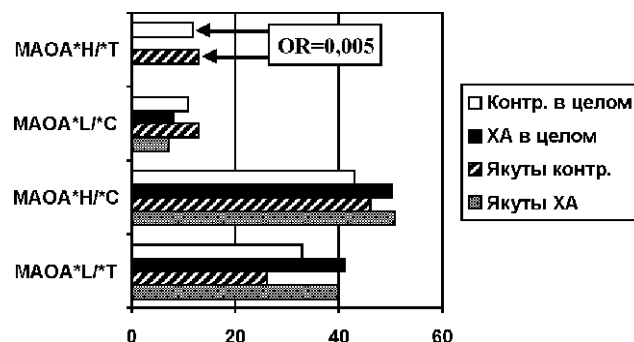


Рис. 5. Частоты гаплотипов гена *MAOA*, по полиморфным маркерам *1460C>T* и *MAOA-LPR* у больных алкоголизмом и в контрольной группе индивидов якутской этнической принадлежности и в объединённых выборках из Республики Саха (Якутия)

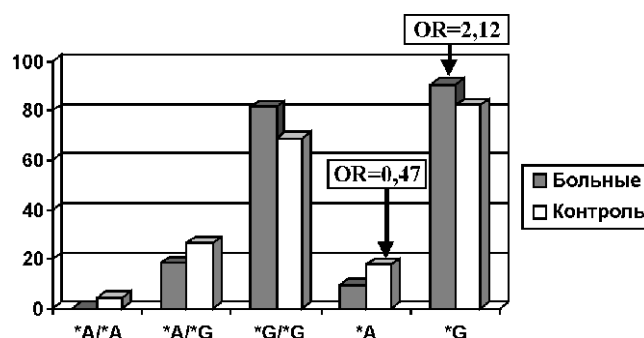


Рис. 6. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта *143A>G* гена *ADH1B* в исследованных выборках якутов

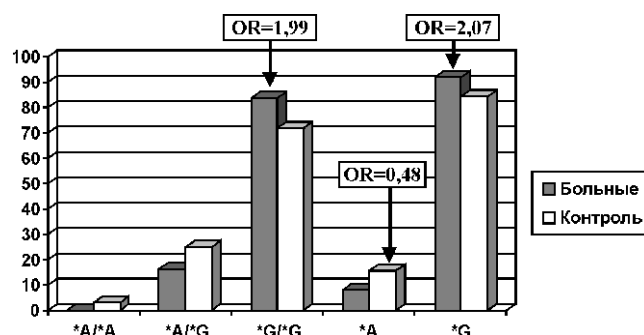


Рис. 7. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта *143A>G* гена *ADH1B* в объединённой группе больных алкоголизмом и здоровых индивидов

Благодарности

Автор выражает благодарность директору ЯНЦ КМП СО РАМН, д.м.н., проф. Томскому М.И., зав. лабораторией наследственной патологии ЯНЦ КМП СО РАМН Ноговицыной А.Н., г.н.с. отдела молекулярной генетики ЯНЦ КМП СО РАМН, д.м.н., Максимовой Н.Р., н.с. лаборатории молекулярной генетики ЯНЦ КМП СО РАМН, к.б.н., Барашикову Н.А., и зав. лабораторией иммунопатологии ЯНЦ КМП СО РАМН, к.м.н. Григорьевой Л.В. за помощь и содействие в проведении исследований.

Список литературы

1. Альтшуллер В.Б. Патологическое влечение к алкоголю. — М.: Имидж, 1994. — 216 с.
2. Горбунова Е.В. Исследование ряда генов-кандидатов с острым алкогольным психозом: Автореф. дисс. на соискание учёной степени к.б.н. — 2002. — 24 с.
3. Фасхутдинова Г.Г., Куличкин С.С., Матвеева Н.П., и др. Анализ полиморфизма генов дофаминергической системы у больных алкоголизмом, якутов и чукчей по этнической принадлежности // Медицинская генетика. — 2008. — №4. — С. 3—8.
4. Федорова С.А. Этногеномика коренных народов Республики Саха (Якутия): Автореф. дисс. на соискание учёной степени д.б.н. — М., 2008. — 49 с.
5. Федорова С.А. Генетические портреты народов Республики Саха (Якутия): анализ линий мтДНК и Y-хромосомы. — Якутск: Изд-во ЯНЦ СО РАН, 2008. — 235 с.
6. Barr C.L., Feng Y., Wigg K.G. et al. 5'-untranslated region of the dopamine D4 receptor gene and attention-deficit hyperactivity disorder // Am. J. Med. Genet. — 2001a. — Vol. 105(1). — P. 84—90.
7. Bishop P. An Herederian perspective on Lacanian psychoanalysis // Hist. Eur. Ideas. — 2000. — 26(1). — P. 1—18.
8. Collier D.A., Arranz M.J., Li T. et al. Association between 5HT2A gene promoter polymorphism and anorexia nervosa // Lancet. — 1997. — Vol. 350. — P. 412.
9. Crocq M.A., Mant R., Asherson P. et al. Association between schizophrenia and homozygosity at the dopamine D3 receptor gene // J. Med. Genet. — 1992. — 29(12). — P. 858—860.
10. Dick D.M., Plunkett J., Hamlin D. et al. Association analyses of the serotonin transporter gene with lifetime depression and alcohol dependence in the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism (COGA) sample // Psychiatr. Genet. — 2007. — 17. — P. 35—38.
11. Dulawa S.C., Grandy D.K., Low M.J. et al. Dopamine D4 receptor-knock-out mice exhibit reduced exploration of novel stimuli // J. Neurosci. — 1999. — 19(21). — P. 9550—9556.
12. Ebstein R.P. The molecular genetic architecture of human personality: beyond self-report questionnaires // Mol. Psychiatry. — 2006. — Vol. 11(5). — P. 427—445.
13. Feinn R., Nellisery M., Kranzler H.R. Meta-analysis of the association of a functional serotonin transporter promoter polymorphism with alcohol dependence // Am. J. Medical. Genet. (Part B: Neuropsychiatr. Genet.). — 2005. — 133B. — P. 79—84.
14. Goldman D., Oroszi G., Ducci F. The genetics of addictions: uncovering the genes // Nature reviews. Genetics. — 2005. — Vol. 6. — P. 521—532.
15. Gokturk C., Schultze S., Nilsson K.W. et al. Serotonin transporter (5-HTTLPR) and monoamine oxidase (MAOA) promoter polymorphisms in women with severe alcoholism // Arch. Womens Ment. Health. — 2008. — 5(6). — P. 347—355.
16. Hiroi N., Agatsuma S. Genetic susceptibility to substance dependence // Molecular Psychiatry. — 2005. — 10. — P. 336—344.
17. Johnson B.A., Javors M.A., Roache J.D. et al. Can serotonin transporter genotype predict serotonergic function, chronicity, and

severity of drinking? // Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry. — 2008. — 32. — P. 209—216.

18. Kereszturi E., Kiraly O., Csapo Z. et al. Association between the 120-bp duplication of the dopamine D4 receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder: genetic and molecular analyses // Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet. — 2007. — Vol. 144B(2). — P. 231—236.

19. Kustanovich V., Ishii J., Crawford L. et al. Transmission disequilibrium testing of dopamine-related candidate gene polymorphisms in ADHD: confirmation of association of ADHD with DRD4 and DRD5 // Mol. Psychiatry. — 2004. — Vol. 9(7). — P. 711—717.

20. Lappalainen J., Long J., Eggert M. et al. Linkage of Antisocial Alcoholism to the Serotonin 5-HT1B Receptor Gene in 2 Populations // Arch. Gen. Psychiatry. — 1998. — Vol. 55.

21. Lee Sh.-L., Hoo J.-O., Yin Sh.-J. Functionality of allelic variation in human alcohol dehydrogenase gene family: assessment of a functional window for protection against alcoholism // Pharmacogenetics. — 2004. — Vol. 14 (№11). — P. 725—732.

22. Lesch K.P., Bengel D., Heils A. et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region // Science. — 1996. — Vol. 274(5292). — P. 1527—1531.

23. Li T., Chen C.-K., Hu X. et al. Association analysis of the DRD4 and COMT genes in methamphetamine abuse // Am. J. Med. Genet. — 2004. — Vol. 129B (1). — P. 120—124.

24. Long J.C., Knowler W.C., Hanson R.L. et al. Evidence for genetic linkage to alcohol dependence on chromosomes 4 and 11 from an autosomal-wide scan in an American Indian population // Am. J. Med. Genet. — 1998. — Vol. 81(3). — P. 216—221.

25. Lundstrom K., Turpin M. Proposed schizophrenia-related gene polymorphism: expression of the Ser9Gly mutant human dopamine D3 receptor with the Semliki Forest virus system // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1996. — Vol. 225(3). — P. 1068—1072.

26. McCracken J.T., Smalley S.L., McGough J.J. et al. Evidence for linkage of a tandem duplication polymorphism upstream of the dopamine D4 receptor gene (DRD4) with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) // Mol. Psychiatry. — 2000. — Vol. 5(5). — P. 531—536.

27. Nakamura M., Ueno S., Sano A. et al. The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants // Mol. Psychiatry. — 2000. — Vol. 5(1). — P. 32—38.

28. Oroszi G., Goldman D. Alcoholism: genes and mechanisms // Pharmacogenomics. — 2004. — Vol. 5(8). — P. 1037—1048.

29. Parsons M.J., D'Souza U.M., Arranz M.J. et al. The -1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity // Biol. Psychiatry. — 2004. — Vol. 56(6). — P. 406—410.

30. Rogers G., Joyce P., Mulder R. et al. Association of a duplicated repeat polymorphism in the 5'-untranslated region of the DRD4 gene with novelty seeking // Am. J. Med. Genet. — 2004. — Vol. 126(B). — P. 95—98.

31. Rubinstein M., Phillips T.J., Bunzow J.R. et al. Mice lacking dopamine D4 receptors are supersensitive to ethanol, cocaine, and methamphetamine // Cell. — 1997. — Vol. 90(6). — P. 991—1001.

32. Serretti A., Drago A., De Ronchi D. HTR2A gene variants and psychiatric disorders: a review of current literature and selection of SNPs for future studies // Curr. Med. Chem. — 2007. — 19. — P. 2053—2069.

33. Sorbi S., Nacmias B., Tedde A. et al. 5HT2A promoter polymorphism in anorexia nervosa // Lancet. — 1998. — Vol. 351. — P. 1785.

34. Turecki G., Briere R., Dewar K. et al. Prediction of level of serotonin 2A receptor binding by serotonin receptor 2A genetic variation in postmortem brain samples from subjects who did or did not commit suicide // Am. J. Psychiatry. — 1999. — Vol. 156(9). — P. 1456—1458.

35. Tyndale R.F. Genetics of alcohol and tobacco use in humans // Ann. Med. — 2003. — 35(2). — P. 94—121.

36. Zhuang X., Gross C., Santarelli L. et al. Altered emotional states in knockout mice lacking 5-HT1A or 5-HT1B receptors // Neuropsychopharmacology. — 1999. — Vol. 21(2 Suppl.). — P. 52S—60S.

**MOLECULAR-GENETIC STUDYING OF HEREDITARY PREDISPOSITION TO ALCOHOLISM
IN YAKUT AND EVENKS POPULATIONS OF REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)**

KULICHKIN S.S., Cand.Biol.Sci.¹, **FASKHUTDINOVA G.G.**, Cand.Biol.Sci.², **KAZANTSEVA A.V.**, Cand.Biol.Sci.,
ZAINULLINA A.G., Cand.Med.Sci.², **NOSKOVA T.G.**, Cand.Biol.Sci.², **GAREEVA A.E.**, Cand.Med.Sci.², **PAVLOV F.V.**¹,
MATVEEVA N.P., Cand.Med.Sci.¹, **FEDOROVA S.A.**, Doct.Biol.Sci.¹, **KHUSNUTDINOVA E.K.**, Doct.Biol.Sci.²

¹ — Department of Molecular Genetics, Yakut Scientific Centre of Complex Medical Problems,

Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, 677019, Yakutsk, Sergelyakhskoe highway, 4, tel./fax: 8-4112-321981

² — Department of Genomics, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Centre, Russian Academy of Sciences,
450054, Ufa, prosp. Oktyabrya 71, tel./fax: 8-347-2356088

The purpose of this study was to analyze the role of polymorphic variants of candidate genes in the development of alcoholism among the Yakuts and Evenks from the Republic of Sakha (Yakutia). Conducted a molecular genetic study has shown that polymorphic variants of genes *DRD4*, *HTR1B*, *MAOA* and *ADH1B* contribute to the formation of the genetic structure of predisposition to alcoholism in the Republic of Sakha (Yakutia).

Key words: population genetics of alcoholism, predisposition to alcoholism, predictive genetics markers of alcoholism