doi: 10.17116/jnevro20151154251-58

Длительность терапевтической ремиссии у больных с алкогольной зависимостью: роль полиморфизма генов дофаминовой системы и степени семейной отягощенности

А.О. КИБИТОВ, Н.А. ЧУПРОВА, В.М. БРОДЯНСКИЙ, Е.Ю. ВОСКОБОЕВА

ФГБУ «Национальный научный центр наркологии» Минздрава РФ, Москва

Duration of therapeutic remission in alcohol dependence: a role of dopamine system genes polymorphism and family history density

A.O. KIBITOV, N.A. CHUPROVA, V.M. BRODYANSKY, E.YU. VOSKOBOEVA

National Research Centre on Addictions, Moscow

Цель исследования — количественная оценка влияния генетических факторов (степень семейной отягощенности по наркологическим заболеваниям и полиморфизм генов системы дофамина) на среднюю длительность терапевтической ремиссии у больных с алкогольной зависимостью. **Материал и методы.** Обследовали 247 стационарных пациентов (F10.2), имевших не менее двух терапевтических ремиссий до текущей госпитализации, и 259 здоровых (контроль). Все обследованные были мужского пола, этнические русские. Среднюю длительность ремиссии и степень семейной отягощенности оценивали ретроспективно по данным клинического интервью. **Результаты и заключение.** Высокая степень семейной отягощенности (2 и более больных родственника в семье) и полиморфизм ряда генов системы дофамина существенно влияют на среднюю длительность терапевтической ремиссии. Аллель A9 DAT VNTR40 гена переносчика дофамина оказался достоверным (p=0,003; OR=1,73), а полиморфизмы гена дофаминового рецептора типа 2 (rs1800497, rs6275) — близкими к достоверным (p=0,052) генетическими маркерами коротких (до 12 мес) терапевтических ремиссий. Пациенты с длительными ремиссиями генетически отличаются от пациентов с короткими ремиссиями по полиморфным маркерам генов тирозингидроксилазы (HUMTH01, p=0,002; OR=3,08) и от контрольной группы по частоте генотипа LH (rs4680) гена катехол-орто-метилтрансферазы (p=0,02; OR=2,33). Некоторые варианты полиморфизма генов тирозингидроксилазы (HUMTH01) (p=0,0001;OR=2,38) и дофаминового рецептора типа 4 (DRD4 48 н.п.VNTR), p=0,055), возможно, обладают протективными свойствами в отношении короткой ремиссии. Полиморфизмы гена дофамин-β-гидроксилазы (rs1108580, rs 1611115) не связаны с длительностью ремиссии.

Ключевые слова: *наркология, алкогольная зависимость, наследственность, генетика, ремиссия, семейная отягощенность, дофамин, полиморфизм генов.*

Objective. A quantitative assessment of the impact of genetic factors (density of family history of alcohol dependence and dopamine system genes polymorphisms) on the average time to relapse (ATR) after alcohol dependence treatment (duration of therapeutic remission from alcohol dependence). **Material and methods**. Authors studied 247 male Russian inpatients diagnosed with ICD-10 F10.2 who had at least two therapeutic remissions before the current hospitalization and 259 healthy controls. ATR and the density of family history of alcohol dependence were evaluated retrospectively according to the clinical interview. **Results and conclusion**. The high density of family history (at least 2 people with alcohol problems among the blood relatives) and some dopamine system genes polymorphisms significantly affect the average time to relapse. An allele A9 of the dopamine transporter gene (DAT VNTR 40 bp) was associated (p=0.003; OR=1.73) with short (up to 12 months) average time to relapse. A trend toward association (p=0.052) was noted for dopamine receptor type 2 gene polymorphisms (rs1800497, rs6275). Patients with long-term ATR are genetically different from patients with short ATR by the set of variants of tyrosine hydroxylase gene (HUMTH01, p=0.002; OR=3.08) and from the control group by the genotype LH of the catechol-O-methyltransferase gene (rs4680, p=0.02; OR=2.33). Some other sets of HUMTH01 variants (p=0.0001; OR=2.38) and the dopamine receptor type 4 (DRD4 VNTR 48 bp, p=0.055) may have protective properties with regard to short ATR. Polymorphisms (rs1108580, rs1611115) of the dopamine-beta-hydroxylase gene were not related to the ATR.

Key words: *addiction medicine, alcohol dependence, heredity, genetics, time to relapse, remission, family history, dopamine, gene polymorphisms.*

© Коллектив авторов, 2015

*e-mail: druggen@mail.ru

Длительный период воздержания от употребления алкоголя пациентами с алкогольной зависимостью после медицинского вмешательства, или терапевтическая ремиссия [1], считается основной целью и важнейшим результатом лечения [2—6]. Главными характеристиками терапевтической ремиссии являются ее устойчивость и длительность [1]. В отличие от «спонтанных» ремиссий, имеющих ситуационно-обусловленный и часто случайный характер, длительность терапевтической ремиссии является важной клинической характеристикой и может быть использована для анализа эффективности лечения и прогноза развития заболевания. Длительность терапевтической ремиссии как временной интервал после завершения терапии до наступления срыва (рецидив алкогольной зависимости) легко измеряется. Как правило, она фиксируется в стандартной медицинской документации и не искажается пациентами при проведении клинических интервью, что дает возможность объективного и доказательного анализа [6, 7].

Несмотря на известный факт сокращения длительности ремиссий по мере прогрессирования заболевания, средняя длительность терапевтической ремиссии за определенный период наблюдения значительно различается у разных пациентов. Любая достаточно большая группа больных может быть успешно разделена на подгруппы (субпопуляции) с разной средней длительностью терапевтической ремиссии, однако прямой и очевидной связи этого показателя с общей длительностью заболевания, прогредиентностью течения, характером потребления алкоголя, уровнем толерантности к алкоголю и вариантами терапевтических схем не прослеживается [1, 8, 9]. Средняя длительность терапевтической ремиссии является интегральной индивидуальной характеристикой пациента, по всей видимости, результатом сложного взаимодействия личностных характеристик, [1], а также уровня патологического влечения к алкоголю [5, 10].

Вариабельность длительности терапевтической ремиссии, с одной стороны, и устойчивые субпопуляции пациентов с короткими и длительными ремиссиями, часто неразличимые по другим показателям — с другой стороны, наблюдаемые во всех исследованиях, могут быть обусловлены генетическими причинами. Значительный (40—70%) прямой вклад наследственных факторов в этиопатогенез болезней зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) [11, 12] и существенный генетический контроль как личностных характеристик [13], так и уровня патологического влечения к ПАВ [14, 15] делают обоснованным предположение о значительном влиянии генетических факторов на среднюю длительность терапевтической ремиссии у конкретного пациента.

Болезни зависимости от ПАВ относятся к обширному классу заболеваний с наследственным предрасположением [16] мультифакториального характера и полигенной природы. Клиническим признаком генетической предрасположенности является семейная отягощенность — наличие среди кровных родственников больного случаев этого же заболевания, своего рода «генетический груз». Логично полагать, что чем больше родственников индивидуума имели признаки наркологического заболевания, тем выше уровень предрасположенности и больше тяжесть «генетического груза» или степень (плотность) семейной отягощенности [17]. Имеются косвенные, часто не подтвержденные количественно, представления о связи семейной отягощенности по алкоголизму и небольшой длительности ремиссий [18]. В то же время другие исследования [19] не подтверждают эти наблюдения и вопрос о характере влияния семейной отягощенности и ее степени на длительность терапевтических ремиссий у больных с алкогольной зависимостью остается открытым.

Молекулярно-генетической основой болезней предрасположения считается феномен генетического полиморфизма — наличие в популяции разных вариантов структуры генов. Носители разных вариантов генов, вовлеченных в патогенез заболевания, имеют разный генетический риск развития заболевания и различаются клинически. Для болезней зависимости от ПАВ в целом и алкогольной зависимости в частности важнейшими являются гены, контролирующие работу дофаминовой нейромедиаторной системы — основного патофизиологического субстрата этих заболеваний [15, 20, 21]. Генетически обусловленная дисфункция дофаминовой системы считается причиной и основным механизмом формирования и поддержания стержневого синдрома болезней зависимости — синдрома патологического влечения к ПАВ. [15, 20], актуализация которого приводит к возникновению срывов и обрыву ремиссии [22].

Наибольший интерес представляют 6 ключевых генов, контролирующих основные нейрохимические процессы в рамках дофаминовой системы: пре- и постсинаптические процессы (гены дофаминовых рецепторов типа 2 (*DRD2*) и типа 4 (*DRD4*); трансмембранный синаптический транспорт дофамина (ген белка-переносчика дофамина (*DAT*)); биосинтез дофамина (ген фермента тирозингидроксилазы (*TH*)); биотрансформацию дофамина в норадреналин (ген фермента дофамин-β-гидроксилазы (DBH)) и образование метилированных производных дофамина (ген фермента катехол-орто-метилтрансферазы (COMT)) [15]. Исследований влияния полиморфизма генов дофаминовой системы и длительности ремиссии до сих пор не проводилось и вопрос о возможности и характере таких влияний остается не изученным.

Цель настоящего исследования — количественная оценка влияния генетических факторов в виде степени семейной отягощенности по наркологическим заболеваниям и полиморфных вариантов генов системы дофамина на среднюю длительность терапевтической ремиссии у больных с алкогольной зависимостью.

Материал и методы

Были обследованы больные — мужчины славянской этнической принадлежности, не родственные между собой: 247 стационарных пациентов с диагнозом зависимости от алкоголя 2—3-й стадии (F10.2 по МКБ-10). Их средний возраст был 42,5±6,2 года. До текущей госпитализации они имели не менее 2 терапевтических ремиссий. Пациенты с верифицированной психопатологией (шизофрения, эндогенные депрессивные расстройства, суицидальные попытки) были исключены из исследования. Все пациенты были проинформированы о характере научного исследования, проведенного с разрешения и под контролем локального этического комитета Национального научного центра наркологии.

Контрольную группу составили 259 здоровых, средний возраст которых был 38,5±7,2 года.

На каждого пациента лечащий врач заполнял специально разработанную анкету, включавшую анамнестические данные о семейной отягощенности по наркологическим и психическим заболеваниям, о начале, развитии и течении заболевания, имевшихся ранее ремиссиях и их длительности. В целях сбора максимально полной информации о семейной отягощенности дополнительно использовали методику «двойного интервью»: независимо друг от друга опрашивали пациента и его родственника (как правило, мать) об известных им фактах заболевания в семье. Первично фиксировали факт семейной отягощенности по алкоголизму: FH (наличие семейной отягощенности) и FH0 (без семейной отягощенности). Далее для каждого пациента с наличием семейной отягощенности был произведен расчет ее степени: число кровных родственников с наркологической патологией в семье без учета степени родства: средняя степень (1 больной в семье, группа FH1) и высокая степень (2 и более больных в семье, группа FH2).

Длительность терапевтических ремиссий оценивали ретроспективно на основании данных анкеты, клинического интервью и данных истории болезни как периода времени (месяцы) между выпиской из специализированного наркологического стационара или завершения амбулаторного лечения и срыва (рецидив алкогольной зависимости). Далее вычисляли простое среднее для получения параметра «средняя длительность терапевтической ремиссии». Спонтанные и вынужденные ремиссии не учитывались.

В общей группе пациентов установлены следующие характеристики распределения средней длительности терапевтической ремиссии: минимальное — 0 мес; максимальное — 72 мес; среднее: 8,28±9,61 мес, медиана: 6 мес; мода: 12 мес. Для целей исследования необходимо было выявить пациентов с минимальной и максимальной средней длительностью терапевтической ремиссии, основываясь на положениях генетики количественных признаков об измененной норме реакции и методологии отбора «крайних» или полярных случаев проявления признака. С помощью метода квартилей выявили три диапазона значений этого параметра: менее 2 мес (нижний квартиль — 25%), более 12 мес (верхний квартиль — 75%) и остальные значения (от 2 до 12 мес). При формировании диапазонов значения самих квартилей включались в средний (промежуточный) диапазон для дополнительной страховки от неточностей в сборе первичных данных. Эти диапазоны использованы для отбора пациентов в группы сравнения.

Генотипирование: у всех участников исследования проводился забор венозной крови в объеме до 5 мл. Образцы ДНК пациентов, полученные из венозной крови путем фенол-хлороформной экстракции, генотипировали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом, как описано ранее [15]. Анализ включал следующие полиморфные локусы (однонуклеотидные замены (SNP) и полиморфизм длин повторов нуклеотидов (VNTR)): DRD2 (DRD2 Taq (rs1800497, SNP, ANKK1 exon 8 Lys713Glu C/T; DRD2 NcO (rs 6275), SNP в экзоне 7, C/T His313His); DRD4 (DRD4 V48, 48 н.п повторы в экзоне 3, VNTR; DRD4 V120 (rs4646984), 120 н.п. повторы в 5'-области); DAT1 (DAT V40, VNTR: 40 н.п. повторы в 3'-области; DAT Msp (rs 2702), SNP в 3'-области, замена C/T); DBH (DBH 444 (rs1108580), SNP в экзоне 2, 444 A->G); DBH -1021 (rs 1611115, SNP в 5'-области, -1021C->T); COMT (COMT V158M (rs 4680), SNP в экзоне 3, (gtg->atg); TH (VNTR: 4 н.п. повторы в интроне 1 гена TH (intron 1 (TCAT)n tetranucleotide repeat HUMTH01-VNTR). По результатам генотипирования в группах сравнения вычисляли частоты вариантов полиморфизма изученных генов: полиморфных аллелей (генетических вариантов), генотипов (сочетаний аллелей на 2 хромосомах у одного индивидуума) и гаплотипов (сочетаний полиморфных генотипов в пределах одного гена).

Статистическая обработка данных производилась с использованием статистического пакета SPSS 20.0 for Windows. Для выявления различий частот клинических и генетических переменных использовалась статистика χ^2 с доверительным интервалом 5% с применением поправки Бонферрони для мно-

жественных сравнений. При анализе полиморфизмов с множественными аллелями (HUMTH01, DRD4 V48) применяли метод иерархической агломеративной кластеризации частот, позволяющий выделить в итоге 2 группы (кластеры) генотипов с максимально сходными частотами для последующего анализа с помощью статистики χ^2. Относительный риск (отношение шансов, OR) при сравнении групп оценивали как вероятность попадания носителя того или иного аллеля/генотипа в одну из групп сравнения с 95% доверительным интервалом (CI 95%).

Результаты и обсуждение

Семейная отягощенность и ее степень

В общей группе только 30,4% (75) больных не имели семейной отягощенности, остальные 69,6% (172) пациентов имели семейную отягощенность разной степени: средняя степень была у 42,5% (105) и высокая степень — у 27,1% (67).

Общая группа пациентов была разбита на 3 подгруппы с разной длительностью терапевтической ремиссии: до 2 мес — 47 (19,03%) больных; от 2 до 12 мес — 169 (68,42%) и более 12 мес — 31 (12,55%) больных. Было изучено распределение больных с разными степенями семейной отягощенности в этих подгруппах **(рис. 1)**. Выявлено, что имеет место снижение доли отягощенных больных, пропорциональное длительности ремиссии: от 76,7% в группе с минимальной длительностью ремиссий (менее 2 мес), 69,8% в группе со средней длительностью ремиссии (2—12 мес) и до 59,3% в группе с длительными ремиссиями (более 12 мес). Эти различия не достигают статистической значимости: факт наличия отягощенности сам по себе не влияет на длительность ремиссии. В то же время в группе с длительными ремиссиями (более 12 мес) резко снижена доля больных с высокой степенью отягощенности (7,4%), оказавшаяся достоверно минимальной по сравнению с остальными группами: 28,3% (p=0,042; χ^2=5,31 (df=1); OR=4,05 [CI1, 06; 15,56]) в группе со средней длительностью ремиссии и 37,2% (p=0,01; χ^2=7,71 (df=1); OR=6,12 [CI 1,46; 25,71]) в группе с минимальной длительностью ремиссии. Очевидно, что имеет место обратная связь между высокой степенью отягощенности (2 и более больных родственников в семье) с длительностью терапевтической ремиссии.

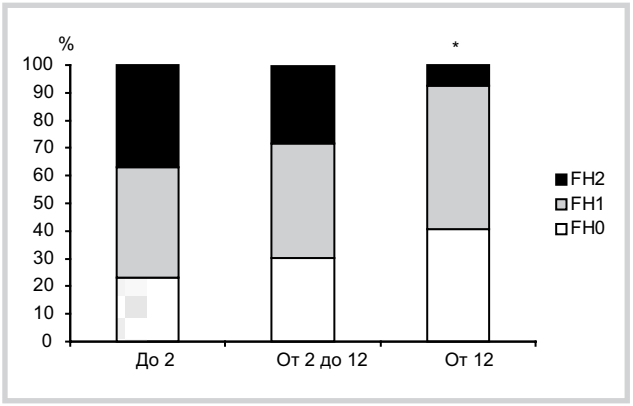

Рис. 1. **Распределение степеней семейной отягощенности у больных с разной средней длительностью терапевтической ремиссии.**

По оси абсцисс — средняя длительность терапевтической ремиссии, мес; относительная частота (в % по оси ординат) разной степени семейной отягощенности по алкоголизму в группах больных с разной длительностью терапевтической ремиссии. FH0 — нет отягощенности, FH1 — средняя, FH2 — высокая степень отягощенности (объяснение в тексте); *— p<0,05 при сравнении с остальными группами.

Таким образом, выявлено влияние степени отягощенности по наркологическим заболеваниям на длительность терапевтической ремиссии: пациенты с высокой степенью отягощенности, серьезной «тяжестью генетического груза» практически не имеют длительных ремиссий более 12 мес. Анализ OR показывает, что если у пациента в роду имеется 2 или более больных алкоголизмом родственников, то вероятность безремиссионного течения алкогольной зависимости у него в 6 раз выше, а вероятность коротких ремиссий (до 12 мес) в 4 раза выше, чем у пациента с одним больным в роду или без семейной отягощенности.

Полиморфизм генов дофаминовой системы

В силу того, что максимальные различия по показателям семейной отягощенности мы обнаружили в группе с длительными (более 12 мес) ремиссиями, генетический анализ частот встречаемости аллелей, генотипов и гаплотипов проводили в группах больных с длительными (более 12 мес) и короткими (до 12 мес) ремиссиями в сравнении с контролем и между собой.

Наибольшие генетические различия обнаружены в группе пациентов с короткой ремиссией. Пациенты этой группы значительно отличаются от контроля: повышены частоты кластера гаплотипов по полиморфным локусам гена дофаминового рецептора типа 2 DRD2 Taq и DRD2 NcO (A1/A2; N1/N1, A2/A2; N2/N2) (35 и 23%, p=0,052); V40 аллеля A9 (26,9 и 17,7%, p=0,003; χ^2=9,97 (df=1); OR=1,73 [CI95% 1,23; 2,44]), носителей аллеля A9 (генотипы 9/9 и 9/10) (41 и 29%, p=0,02; χ^2=7,5 (df=1); OR=1,81 [CI95% 1,18; 2,79]) **(рис. 2)** и кластера гаплотипов DATV40+DAT Msp (9/9;CC+9/10;CT) (21 и 12%, p=0,054) гена-переносчика (транспортера) дофамина DAT1. Характерно, что частоты аллеля A9 и носителей аллеля A9 в группе с длительной ремиссией соответствовали частотам группы контроля **(см. рис. 2)**.

В группе с короткой ремиссией также обнаружено снижение частот ряда генетических маркеров по сравнению с контрольной группой: кластер V48 аллелей (A2+A3+A6) гена дофаминового рецептора типа 4 DRD4 (10 и 16%, p=0,055) и кластера геноти-

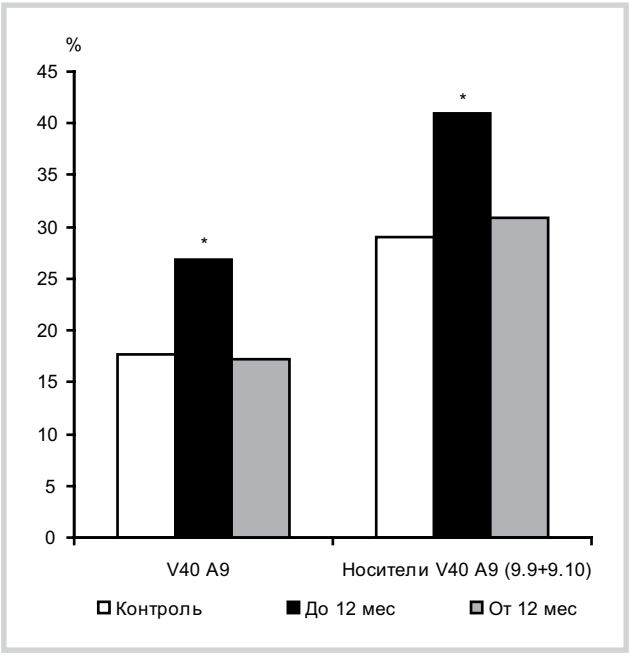

Рис. 2. **Генетические маркеры короткой ремиссии: ген *DAT*.**

Указана относительная частота аллеля V40 A9 и носителей аллеля V40 A9 (генотипы 9.9 и 9.10 в группах с короткой (до 12 мес) и длительной (более 12 мес) ремиссией и в контрольной группе; * — различия на уровне $p<0,05$ по сравнению с контрольной группой.

пов гена тирозингидроксилазы TH (6/7+6/10+7/8+8/9+9/9+9/10) (28 и 46%, $p=0,0001$; $\chi^2=16,74$ (df=1); OR=2,38 [CI 95% 1,56; 3,63]), что может говорить об их протективных свойствах в отношении короткой ремиссии. Группа с длительной ремиссией отличается от контроля по двум генетическим маркерам: снижению частоты генотипа (LH) гена катехол-орто-метилтрансферазы COMT (33 и 53%, $p=0,02$; $\chi^2=6,95$ (df=1); OR=2,33 [CI95% 1,22; 4,44]) и повышена частота аллеля А6 гена тирозингидроксилазы TH (32 и 22%, $p=0,058$).

Группы пациентов с короткой и длительной ремиссией генетически также различны: в группе с короткой ремиссией повышена частота кластера генотипов гена тирозингидроксилазы TH (6/9+7/9+7/10+8/9+8/10+10/10) (61 и 33%, $p=0,002$; $\chi^2=11,94$ (df=1); OR=3,08 [CI95% 1,6; 5,94]).

Таким образом, длительность терапевтической ремиссии у больных с алкогольной зависимостью связана с генетическими факторами в виде высокой степени семейной отягощенности по алкоголизму и полиморфными маркерами генов дофаминовой нейромедиаторной системы. Наличие 2 и более кровных родственников с алкогольными проблемами прогнозирует короткую ремиссию (не более 12 мес), что совпадает с общепринятым представлением о длительных ремиссиях более года [1] у больных алкогольной зависимостью. Очень важно, что нам удалось обнаружить эффект именно высокой степени семейной отягощенности, что может объяснять неудачи подобного подхода при рассмотрении отягощенности как монопризнака, без его количественной оценки [18, 19]. Представляется вероятным, что высокая степень семейной отягощенности по наркологическим заболеваниям как проявление наибольшей тяжести «генетического груза», высокого генетического риска развития и большого вклада «биологического» радикала в формирование алкогольной зависимости может проявляться как через высокий уровень патологического влечения к алкоголю в ремиссии, так и в виде специфических черт личности пациента, например в рамках алкоголизма 2-го типа по типологии C. Cloniger [12]. 6-кратный рост риска (вероятность) коротких ремиссий у таких больных делает анализ степени отягощенности необходимым для предварительной оценки шансов на длительную ремиссию вне зависимости от предлагаемых терапевтических схем. Очевидно, что больные с высокой степенью отягощенности нуждаются в специфическом подходе с высоким уровнем прямых и косвенных затрат на лечение. Формирование и поддержание хотя бы средних по длительности терапевтических ремиссий у таких больных сопряжено со значительными трудностями.

Наличие аллеля А9 по полиморфному локусу DAT VNTR40 гена-переносчика (транспортер) дофамина служит достоверным генетическим маркером коротких (до 12 мес) терапевтических ремиссии. Близкое, но более слабое влияние имеет полиморфизм гена дофаминового рецептора типа 2. Пациенты с длительными ремиссиями (от 12 мес) генетически отличаются от пациентов с короткими ремиссиями (до 12 мес) по полиморфным маркерам генов тирозингидроксилазы *TH* и от контрольной группы по частоте генотипа (*LH*) гена катехол-ортометилтрансферазы *COMT*. Некоторые варианты полиморфизма генов *TH* и гена дофаминового рецептора типа *4 DRD4*, возможно, обладают протективными свойствами в отношении короткой ремиссии. Полиморфизм гена дофамин-β-гидроксилазы не связан с длительностью ремиссии.

Анализ предыдущих данных [15] и результатов настоящего исследования показывает, что генетические отличия общей когорты пациентов с алкогольной зависимостью от пациентов контроля (здоровые) сформированы за счет группы больных с короткой (до 12 мес) длительностью терапевтической ремиссии по генам *DAT*, *DRD2*, *TH* и *DRD4*, а по гену *COMT* — напротив, за счет группы с длительной ремиссией. Кроме того, отмечается связь аллеля А6 гена *TH* с длительной ремиссией, возможно, протективного характера. Таким образом, можно заключить, что генетические отличия пациентов с короткой ремиссией от пациентов контроля максимальны, что подтверждает значительное генетическое влияние на этот показатель.

Срыв или рецидив заболевания, прерывающий ремиссию и требующий особых усилий специалистов для помощи больным, связывают с обострением патологического влечения к алкоголю и чертами личности пациента, способствующими рецидиву [1]. Большое значение имеют также аффективные нарушения, особенно депрессивные состояния [5, 23]. Сочетание этих факторов затрудняет воздержание от приема алкоголя и способствует снижению длительности терапевтических ремиссий [1, 8].

Обнаруженное нами существенное генетическое влияние на длительность ремиссии полиморфизмов гена *DAT*, а также тирозингидроксилазы (TH) и дофаминового рецептора типа 2 (DRD2) может быть обусловлено сложными нейрохимическими взаимодействиями с существенным поведенческим эффектом. Транспортер дофамина (DAT) контролирует временные и пространственные разрешающие способности дофаминовой нейромедиации, и любые изменения гена *DAT* могут существенно изменять работу дофаминовой системы. Так, у «нокаутных» животных с «выключенными» методами генной инженерии генами *DAT* выявляются повышенные концентрации внеклеточного дофамина, снижение количества DRD1- и DRD2-рецепторов в стриатуме, значительные изменения активности и регуляции активности фермента TH в базальных ганглиях [24], что говорит о серьезных нарушениях работы дофаминовой системы и тесном взаимодействии ее элементов, гены которых обнаружили влияние на длительность ремиссии. Такие животные гиперактивны, демонстрируют трудности в обучении и запоминании, повышенные уровни реактивности и агрессии в условиях умеренного социального контакта [25]. Интересно, что подобные особенности поведения часто связывают с преморбидными характеристиками будущих больных наркологическими заболеваниями и часто выделяют как первичные признаки «проблемных» детей и подростков, в том числе с высокой степенью семейной отягощенности. Предполагается, что «выключение» гена *DAT* у мышей ведет к двум различным поведенческим «фенотипам»: один связан со снижением тревожности и поиском новизны, в то время как другой имеет отношение к заболеваниям стереотипного персеверационного спектра и поведенческой ригидности [26]. Оба этих условных фенотипа обнаруживаются в спектре личностных и поведенческих расстройств, связанных с формированием и поддержанием зависимости от ПАВ, и могут серьезно снижать длительность ремиссий алкогольной зависимости.

Имеются данные о превалировании аллеля A9 среди больных с алкогольной зависимостью [27], хотя и не подтверждаются метаанализом [28]. Ранее мы также показали превалирование на уровне тренда аллеля A9, генотипа (9/10) и гаплотипа (9/10; C/T) среди больных с алкогольной зависимостью [15], причем различия сформированы больными без семейной отягощенности. Имеются данные о связи аллеля A9 с тяжелыми осложнениями алкогольного абстинентного синдрома, такими как алкогольный делирий [29] и судорожные припадки [30, 31] Возможно, именно тяжесть состояния пациентов при воздержании от употребления алкоголя способствует возобновлению его приема.

Полиморфизм DRD2 Taq (rs1800497) и его аллель A1 — наиболее изученный и обсуждаемый генетический маркер болезней зависимости от ПАВ. Носители аллеля A1 характеризуются высокими уровнями потребления алкоголя, высокими ожиданиями эффекта алкоголя и низкой эффективностью самостоятельного отказа от его употребления и большей тяжестью алкогольной зависимости [32]. Ранее мы показали достоверное превалирование частоты гаплотипа (A1/A2;N1/N1) у больных с алкогольной и опийной зависимостью и его достоверную связь с высокой степенью семейной отягощенности. Именно эта субпопуляция формирует генетические отличия общей группы больных от здоровых (группа контроля), что позволяет считать этот полиморфный вариант универсальным генетическим маркером генетического риска развития зависимости от ПАВ [15]. Подтверждением этого факта являются данные о связи аллеля A1 с отцовской историей алкоголизма и наличием мужчин с историей алкоголизма, родственников по боковой линии [33]. У мальчиков — сыновей больных алкоголизмом с аллелем A1 наиболее вероятными предикторами тяжести алкогольной и наркотической зависимости были психотические нарушения и негативные эмоциональные реакции [34]. Метаанализ большого количества исследований [35] поддержал связь аллеля A1 с расстройствами настроения в первую очередь депрессивного спектра. Дети — носители аллеля A1 более склонны к депрессивным симптомам и тревоге и, как правило, получают меньшую поддержку родителей [36], а у подростков аллель A1 достоверно связан с мотивом употребления алкоголя для преодоления негативных ощущений [37]. Хорошо видно, что все личностные эффекты этого полиморфизма могут прогнозировать быстрый срыв и прекращение терапевтической ремиссии.

Интересно, что больные с короткой и длительной терапевтической ремиссией генетически отличаются друг от друга только по полиморфным вариантам гена тирозингидроксилазы (TH), ключевого фермента биосинтеза катехоламинов и основного регулятора дофаминовой нейромедиаторной системы мозга. Экспериментально показано, что локус HUMTHO1—VNTR может регулировать экспрессию гена *TH* [38] и есть связь между его структурой и уровнем работы всей катехоламиновой системы [39]. Этот факт доказывает критическую роль дофа-

миновой системы в механизмах актуализации патологического влечения к ПАВ в процессе рецидива алкогольной зависимости и обрыва ремиссии.

Локус HUMTHO1—VNTR является высокополиморфным, встречается до 15 вариантов аллелей и анализ частот полиморфных вариантов затруднен. Важно, что в составе кластера генетических маркеров, отличающих больных с короткой ремиссией от больных с длительной ремиссией, оказались генотипы 7.9 и 8.10. Ранее мы показали [15] достоверное превалирование кластера (6.6+7.9+8.10) у больных алкоголизмом и опийной наркоманией по сравнению с контролем, что позволяет считать эти полиморфные варианты универсальным генетическим маркером генетического риска развития зависимости от ПАВ, однако, не связанным с семейной отягощенностью. Можно предполагать, что имеет место связь генотипов 7.9 и 8.10, влияющих на длительность терапевтической ремиссии, с генетическим риском развития заболевания.

Таким образом, индивидуальная оценка степени семейной отягощенности по наркологическим заболеваниям и генопрофилирование по полиморфным маркерам генов дофаминовой системы могут быть полезны для прогноза длительности терапевтической ремиссии у больных с алкогольной зависимостью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гофман А.Г. Ремиссии у больных алкоголизмом. *Вопросы наркологии*. 2013;4:110-118.
2. Иванец Н.Н. Современная концепция терапии наркологических заболеваний. *Вопросы наркологии*. 2013;1:108-117.
3. Сиволап Ю.П. Алкоголизм и современные методы его лечения. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2009;4:25-29.
4. Рыбакова К.В., Дубинина Л.А., Незнанов Н.Г., Киселев А.С., Крупицкий Е.М. Оценка качества ремиссии у больных алкогольной зависимостью на основе клинических и социально-психологических критериев реадаптации к трезвости. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2012;4:63-72.
5. Крупицкий Е.М., Руденко А.А., Цой М.В., Незнанова О.Н., Бураков А.М., Славина Т.Ю., Гриненко А.Я., Звартау Э.Э., Фланнери Б., Кребаум С. Связь патологического влечения к алкоголю у больных алкоголизмом в ремиссии с рецидивом заболевания. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007;107:1:32-36.
6. Mertens JR, Kline-Simon AH, Delucchi KL, Moore C, Weisner CM. Ten-year stability of remission in private alcohol and drug outpatient treatment: non-problem users versus abstainers. *Drug Alcohol Depend*. 2012;125(1-2):67-74. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2012.03.020.
7. Крупицкий Е.М., Борцов А.В. Парадигма доказательной медицины: принципы проведения клинических исследований в наркологии. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2009;1:4-11.
8. Меликсетян А.С. Роль факторов, способствующих развитию рецидивов хронического алкоголизма у больных с короткими и длительными ремиссиями. *Наркология*. 2011;10:1(109):75-81.
9. Trim RS, Schuckit MA, Smith TL. Predictors of initial and sustained remission from alcohol use disorders: findings from the 30-year follow-up of the San Diego Prospective Study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013;37(8):1424-1431. doi: 10.1111/acer.12107.
10. Альтшулер В.Б. Клинические проявления и закономерности течения алкоголизма. *Вопросы наркологии*. 2013;3:112-142.
11. Bienvenu OJ, Davydow DS, Kendler KS. Psychiatric 'diseases' versus behavioral disorders and degree of genetic influence. *Psychol Med*. 2011;41(1):33-40.
12. Schuckit M, Li TK, Cloninger CR, Deitrich RA. Genetics of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 1985;9(6):475-492.
13. Golimbet VE, Alfimova MV, Gritsenko IK, Ebstein RP. Relationship between dopamine system genes and extraversion and novelty seeking. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2007;37:6:601-606.
14. Heath AC, Whitfield JB, Madden PA, Bucholz KK, Dinwiddie SH, Slutske WS, Bierut LJ, Statham DB, Martin NG. Towards a molecular epidemiology of alcohol dependence: analysing the interplay of genetic and environmental risk factors. *Br J Psychiatry*. 2001(suppl):40:33-40.
15. Кибитов А.О. Молекулярно-генетический профиль дофаминовой нейромедиаторной системы у наркологических больных. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2013;1:38-42.
16. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.И. *Медицинская генетика*. М.: Медицина; 1984.
17. Stoltenberg SF, Mudd SA, Blow FC, Hill EM. Evaluating measures of family history of alcoholism: density versus dichotomy. *Addiction*. 1998;93(10):1511-1520.
18. Лильин Е.Т., Островская А.А. Влияние наследственного отягощения на течение и эффективность лечения хронического алкоголизма. *Советская медицина*. 1988;4:20-22.
19. Knop J, Penick EC, Nickel EJ, Mednick SA, Jensen P, Manzardo AM, Gabrielli WF. Paternal alcoholism predicts the occurrence but not the remission of alcoholic drinking: a 40-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;116(5):386-393.
20. Анохина И.П. Нейробиологические аспекты алкоголизма. *Вестник АМН СССР*. 1988;3:21-28.
21. Narendran R, Mason NS, Paris J, Himes ML, Douaihy AB, Frankle WG. Decreased prefrontal cortical dopamine transmission in alcoholism. *Am J Psychiatry*. 2014;171(8):881-888. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13121581.
22. Анохина И.П., Бондаренко Т.Т., Векшина Н.Л., Веретинская А.Г., Львова О.Ф., Филатова Т.С. Изучение некоторых нейрохимических механизмов, лежащих в основе возможных рецидивов алкоголизма. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 1992;55:3:67-70.
23. Samet S, Fenton MC, Nunes E, Greenstein E, Aharonovich E, Hasin D. Effects of independent and substance-induced major depressive disorder on remission and relapse of alcohol, cocaine and heroin dependence. *Addiction*. 2013;108(1):115-123. doi: 10.1111/j.1360-0443.2012.04010.x.
24. Jaber M, Dumartin B, Sagne C, Haycock JW, Roubert C, Giros B, Bloch B, Caron MG. Differential regulation of tyrosine hydroxylase in the basal ganglia of mice lacking the dopamine transporter. *Eur J Neurosci*. 1999;11(10):3499-3511.
25. Rodriguiz RM, Chu R, Caron MG, Wetsel WC. Aberrant responses in social interaction of dopamine transporter knockout mice. *Behav Brain Res*. 2004;148(1-2):185-198.
26. Pogorelov VM, Rodriguiz RM, Insco ML, Caron MG, Wetsel WC. Novelty seeking and stereotypic activation of behavior in mice with disruption of the Dat1 gene. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(10):1818-1831.
27. Kohnke MD, Batra A, Kolb W, Köhnke AM, Lutz U, Schick S, Gaertner I. Association of the dopamine transporter gene with alcoholism. *Alcohol Alcohol*. 2005;40(5):339-342.
28. Xu M, Lin Z. Genetic influences of dopamine transporter gene on alcohol dependence: A pooled analysis of 13 studies with 2483 cases and 1753 controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(5):1255-1260. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.11.001.
29. Sander T, Harms H, Podschus J, Finckh U, Nickel B, Rolfs A, Rommelspacher H, Schmidt LG. Allelic association of a dopamine transporter gene polymorphism in alcohol dependence with withdrawal seizures or delirium. *Biol Psychiatry*. 1997;41(3):299-304.
30. Le Strat Y, Ramoz N, Pickering P, Burger V, Boni C, Aubin HJ, Adès J, Batel P, Gorwood P. The 3' part of the dopamine transporter gene DAT1/SLC6A3 is associated with withdrawal seizures in patients with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008;32(1):27-35.
31. Кибитов А.О., Шувалов С.А., Чупрова Н.А., Бродянский В.М. Роль гена дофамин-транспортного белка (DAT) в формировании генети-

ческого риска развития острых алкогольных психозов и судорожных припадков. *Психическое здоровье*. 2013;11:12:41-51.

32. Connor JP, Young RM, Saunders JB, Lawford BR, Ho R, Ritchie TL, Noble EP. The A1 allele of the D2 dopamine receptor gene region, alcohol expectancies and drinking refusal self-efficacy are associated with alcohol dependence severity. *Psychiatry Res.* 2008;160(1):94-105.
33. Pinto E, Reggers J, Gorwood P, Boni C, Scantamburlo G, Pitchot W, Ansseau M. The TaqI A DRD2 polymorphism in type II alcohol dependence: a marker of age at onset or of a familial disease? *Alcohol.* 2009;43(4):271-275.
34. Conner BT, Noble EP, Berman SM, Ozkaragoz T, Ritchie T, Antolin T, Sheen C. DRD2 genotypes and substance use in adolescent children of alcoholics. *Drug Alcohol Depend.* 2005;79(3):379-387.
35. Zou YF, Wang F, Feng XL, Li WF, Tian YH, Tao JH, Pan FM, Huang F. Association of DRD2 gene polymorphisms with mood disorders: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2012;136(3):229-237. doi: 10.1016/j.jad.2010.11.012.
36. Hayden EP, Klein DN, Dougherty LR, Olino TM, Laptook RS, Dyson MW, Bufferd SJ, Durbin CE, Sheikh HI, Singh SM. The dopamine D2 receptor gene and depressive and anxious symptoms in childhood: associations and evidence for gene-environment correlation and gene-environment interaction. *Psychiatr Genet.* 2010;20(6):304-310.
37. van der Zwaluw CS, Kuntsche E, Engels RC. Risky Alcohol Use in Adolescence: The Role of Genetics (DRD2, SLC6A4) and Coping Motives. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011;35(4):756-764.
38. Meloni R, Albanese V, Ravassard P, Treilhou F, Mallet J. A tetranucleotide polymorphic microsatellite, located in the first intron of the tyrosine hydroxylase gene, acts as a transcription regulatory element in vitro. *Hum Mol Genet.* 1998;7(3):423-428.
39. Wei J, Ramchand CN, Hemmings GP. Possible association of catecholamine turnover with the polymorphic (TCAT)n repeat in the first intron of the human tyrosine hydroxylase gene. *Life Sci.* 1997;61(14):1341-1347.