

*<sup>1</sup>А.В. Копытов, <sup>2</sup>И.М. Голоенко, <sup>1</sup>В.Н. Сидоренко*

## **СВЯЗЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ С ИНДИВИДУАЛЬНОЙ И СОЦИАЛЬНОЙ ТРЕВОГОЙ У ЛИЦ МУЖСКОГО ПОЛА ПОДРОСТКОВОГО И МОЛОДОГО ВОЗРАСТА, СТРАДАЮЩИХ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ**

*<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет  
<sup>2</sup>Институт цитологии и генетики НАН Республики Беларусь*

*Проведено клиническое обсервационно-аналитическое исследование методом «случай – контроль» 245 лиц в возрасте 14-25 лет страдающих алкогольной зависимостью (АЗ). В качестве контроля 122 человека с аналогичными социально-демографическими характеристиками без алкогольных проблем. Высокий уровень личностной тревожности наблюдается у субъектов с генотипом SS гена GABRA2A (rs 279826) при наличии условий безразличного отношения со стороны родителей в детстве. Данные следует учитывать при лечебно-профилактических мероприятиях.*

**Ключевые слова:** *алкогольная зависимость, подростки, молодые люди, генетические полиморфизмы, тревога, личностная тревожность, тревожные реакции.*

**A.V. Kopytov, I.M. Golojenko, V.N.Sidorenko**

### **THE CORRELATION OF GENETIC FACTORS WITH INDIVIDUAL AND SOCIAL ANXIETY IN MALES OF ADOLESCENT AND YOUNG AGE WITH ALCOHOL DEPENDENCE**

*Abstract. A clinical observational analytical study of 245 subjects aged 14-25 suffering from alcohol dependence was conducted using the case-control method. 122 subjects with the same socio-demographic characteristics without alcohol-related problems were chosen as the control group. A high level of personal anxiety is detected in subjects with genotype SS of GABRA2A (rs 279826) gene in case of indifferent attitude of their parents to them in childhood. The data obtained should be taken into account when developing treatment and preventive measures.*

**Key words:** *alcohol dependence, adolescents, young people, genetic polymorphisms, personal anxiety, anxious reactions.*

## В помощь практикующему врачу

**Р**оль тревоги в этиологии алкоголизма постулируют многие теории. Однако остаются противоречия по природе отношений между тревогой и злоупотреблением алкоголем.

В некоторых экспериментальных исследованиях показано, что алкоголь снижает тревогу, но экстраполировать полученные результаты на популяцию людей весьма сомнительно.

Гипотеза, что алкоголь часто используется для уменьшения тревоги, тесно связана с теорией напряжения-редукции при АЗ [9] или моделью угашения стрессовой реакции [7].

Анксиолитические свойства алкоголя могут быть важными причинами развития АЗ [19]. Эволюционная модель R.A. Zucker [23], трехмерная теория личности C.R. Cloninger [11] и биопсихосоциальная теория В. Kassin рассматривают субпопуляцию алкогольных субъектов как лиц, для которых тревога и тревожные расстройства могут играть значительную этиологическую роль. В экспериментальных моделях стресса, применяемых на животных, при назначении алкоголя крысам происходило уменьшение или нормализация уровня катехоламинов, кортикостерона и нестероидных жирных кислот [8; 13; 17]. **Обнаруженные** у животных закономерности не всегда сравнимы с моделью редукции тревоги у человека, и могут дать лишь частичное объяснение выдвигаемой гипотезе [10].

Этиология тревожных расстройств и развитие АЗ и объединены общим патогенетическим звеном в виде личностной характеристики «застенчивости» [20].

Индивидуальные различия на воздействие алкоголя имеют важное значение для понимания отношений между алкоголем и тревогой. У детей алкоголиков отмечена высокая склонность к седативным эффектам алкоголя [22]. В других случаях эти факты не подтвердили рискованных отношений между алкоголем и тревогой [21]. Предполагают, что семейная история АЗ должна иметь место, по крайней мере, в двух поколениях прежде, чем будут сформированы значимые эффекты по снижению тревоги при приеме алкоголя [15; 14].

Риск формирования алкоголизма заметно увеличен у людей с алкогольной наследственностью по сравнению с субъектами без нее [12]. Около половины случаев возникновения этого риска объясняется генетическими факторами. Наиболее значимыми отличиями субъектов с алкогольной наследственностью являются более высокие показатели тревожности, более сильное ослабление тревоги при употреблении алкоголя и уменьшение проявлений опьяняющих эффектов этанола.

Симптомы тревоги чаще возникают у детей алкоголиков. Реакции на экспериментальные стимулы, связанные с тревогой, были более выраженными у сыновей алкоголиков и более низкими после предварительного у потребления алкоголя [15; 16]. Отношения между нейробиологическими эффектами алкоголя и его анксиолитическими свойствами остаются активной областью исследования.

Понимание отношений между тревогой и АЗ важно для планирования стратегий лечения. Остаточные симптомы тревоги могут способствовать рецидиву у больных, которых лечат от хронического алкоголизма. Лечение тревожных расстройств может увеличить периоды воздержания

у некоторых пациентов. Если тревожные расстройства и АЗ имеют общие патогенетические механизмы, значит нужно искать единые подходы к их лечению.

**Дизайн исследования:** клиническое наблюдательно-аналитическое исследование с использованием направленного формирования исследовательских групп методом «случай – контроль».

**Цель исследования:** изучение взаимосвязи тревожности с генетическими факторами, ассоциированными с АЗ, у подростков и молодых людей мужского пола для оптимизации профилактики и процесса лечения.

**Задачи исследования:** определить уровень индивидуальной и социальной тревоги у лиц подросткового и молодого возраста, страдающих АЗ; определить уровень индивидуальной и социальной тревоги у лиц группы контроля; провести молекулярно-генетическое исследование во всех группах исследуемых; провести оценку тревожности и тревоги во взаимосвязи с генетическими факторами и наличием отягощенной наследственности по АЗ; с учетом полученных данных обосновать лечебно-реабилитационные мероприятия.

**Характеристика выборки.** В соответствии с дизайном и целями исследования из общей выборки выделены группы: основная группа (ОГ) состояла из 245 субъектов с АЗ, состоящих на учете у наркологов и/или проходивших лечение в ГКНД Минска, Брестского, Гомельского, Могилевского областных наркологических диспансеров, стационарное лечение в «РНПЦ психического здоровья» и УЗ «Лепельская областная психиатрическая больница». В контрольную группу (КГ) вошли 122 человека, не имеющие проблем с алкоголем (уровень употребления не соответствует клиническим критериям зависимости или употребления с вредными последствиями). Генетические исследования проведены у субъектов мужского пола. Данные общей характеристики выборки представлены в таблице 1.

Таблица 1. Общая характеристика выборки

Параметр	ОГ n=245	КГ n=122		
Возраст, лет	22,11±0,31	21,6±0,23	$P_{1,2,3} < 0,05$	
Образование	Среднее, %	56,3	52,3	$P_{1,2,3} < 0,05$
	Ср./специальное, %	42,2	31,3	$P_{1,3} < 0,05$
	Высшее, %	1,5	16,4	$P_{2,1,3} < 0,05$
Период формирования АЗ, лет	2,95±0,16	-	$P_{1,3} < 0,05$	
Возраст начала употребления алкоголя, лет	15,02±0,18	16,01±0,6	$P_{1,3} < 0,05$	
Стаж АЗ, лет	3,54± 0,2	-	$P_{1,3} < 0,05$	
Отягощенная наследственность по АЗ, %	67,6	40,6	$P_{1,3,2} < 0,05$	
Место жительства, %: город/село	59,9	75,0	$P_{2,1,3} < 0,05$	
	40,1	25,0		
AUDIT, бал	25,9±0,6	4,13±0,5	$P_{2,1,3,4} < 0,05$	

Обследование проводилось с согласия исследуемого не ранее, чем через 10 дней после последнего употребления алкоголя, при отсутствии клинических признаков состояния отмены, подтвержденных методами лабораторной диагностики.

Из исследования исключали пациентов с острыми и хроническими соматическими заболеваниями, выраженной депрессивной симптоматикой на момент иссле-

дования, выраженными когнитивными нарушениями, с острыми и хроническими психическими заболеваниями, другими расстройствами, препятствующими выполнению заданий, а также при отказе от участия.

Клиническая диагностика АЗ и злоупотребления проводилась в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10, теста на выявление нарушений, связанных с употреблением алкоголя (тест AUDIT) [3]. Для оценки выраженности алкогольной аддикции и структуры алкогольных проблем, социально-демографических сведений использовали Белорусский индекс тяжести аддикции для клинического применения и обучения («Б-ИТА», версия 2.3-3.01.2001) [5].

Для изучения личностных особенностей использовали «Пятифакторный опросник личности» [6] с целью анализа таких факторов, как тревожность-беззаботность, напряженность-расслабленность.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы SPSS 17.0 [4]. С учетом нормального распределения выборки применяли параметрические методы статистики. Статистическая значимость различий при  $p < 0,05$ .

При проведении молекулярно-генетических исследований использовали методы ПЦР- и ПДРФ-анализа по стандартным методикам [2; 18].

В качестве генов-кандидатов в настоящем исследовании рассматривали генотипы и аллели различных полиморфных локусов генов нейромедиаторных путей: рецептора дофамина *DRD2*(Tag I A), рецептора 2-го типа  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) *GABRA2A* (rs 279826), переносчика серотонина *SLC6A4* (5-HTTLPR), цитохрома *CYP2E1*(rs 2031920), фермента катехол-О-метилтрансферазы *COMT* (rs4680), фермента моноаминоксидазы А *MAOA* (LPR), белка транспортера дофамина *DAT1/SLC6A3* (VNTR).

Полученные ранее данные свидетельствуют о том, что у 62,7% субъектов склонность к тревожным реакциям наблюдалась с детства, в КГ таких было 72,9% ( $\chi^2=6,35$ ;  $p < 0,05$ ).

С учетом задачи исследования произвели оценку тревожности и тревоги во взаимосвязи с генетическими факторами и наличием отягощенной наследственности по АЗ. Среди субъектов ОГ, не имеющих отягощенной наследственности по АЗ у 60% отмечается склонность к тревожным реакциям в детском возрасте. В подгруппе лиц с отягощенной наследственностью по АЗ склонность к тревожным реакциям в детском возрасте у 64%. Следовательно, наличие отягощенной наследственности по АЗ существенно не влияет на склонность к тревожным реакциям в детстве у субъектов подросткового и молодого возраста, страдающих АЗ ( $\chi^2=0,56$ ;  $p > 0,05$ ).

Результаты статистического анализа указывают на отсутствие взаимосвязи практически всех генотипов, включенных в исследование генов со склонностью к тревожным реакциям в детстве у лиц ОГ: рецептора 2-го типа  $\gamma$ -аминомасляной кислоты *GABRA2A* (rs 279826) ( $\chi^2=0,69$ ;  $p > 0,05$ ); переносчика серотонина *SLC6A4* (5-HTTLPR) ( $\chi^2=1,18$ ;  $p > 0,05$ ); фермента катехол-О-метилтрансферазы *COMT* (rs4680) ( $\chi^2=2,06$ ;  $p > 0,05$ ); фермента моноаминоксидазы А *MAOA* (LPR) ( $\chi^2=1,08$ ;  $p > 0,05$ ); белка транспортера дофамина *DAT1/SLC6A3* (VNTR) ( $\chi^2=2,03$ ;  $p > 0,05$ ) и цитохрома *CYP2E1*(rs 4646903) ( $\chi^2=1,0$ ;  $p > 0,05$ ), за

исключением гена рецептора дофамина *DRD2*(Tag I A) ( $\chi^2=8,53$ ;  $p > 0,05$ ).

Полученные данные позволяют предполагать, что генотип A1A1 гена рецептора дофамина *DRD2* (Tag I A) может являться в некоторой степени протективным фактором в отношении склонности к тревожным реакциям в детстве у лиц подросткового и молодого возраста, страдающих АЗ. Расчет отношения шансов показал, что носительство генотипа A1A1 гена рецептора дофамина *DRD2* (Tag I A) является относительным протективным фактором в отношении склонности к тревожным реакциям в детстве у лиц ОГ (OR=0,09; 95%CI[0,01-0,73]; Se=0,7; Sp=92,6; AUC=0,46;  $p < 0,05$ ).

Сравнительный анализ личностных характеристик тревожности и напряженности у субъектов ОГ в зависимости от отягощенной наследственности по АЗ не показал достоверных отличий в показателях по соответствующим шкалам «Пятифакторный опросник личности». Уровни тревожности в подгруппе лиц с отягощенной наследственностью по АЗ составили 51,14 балла, у лиц без отягощенного анамнеза 50,4 балла (F=0,5; df=1;  $p > 0,05$ ). Уровни напряженности соответственно 54,53 и 53,47 баллов (F=0,74; df=1;  $p > 0,05$ ). Аналогичная ситуация наблюдается и в других исследуемых группах. Полученные результаты подтверждаются результатами статистического анализа с использованием таблиц кросстабуляции ( $p > 0,05$ ).

При сравнении среднегрупповых показателей уровня тревожности и напряженности по «Пятифакторному опроснику личности» у субъектов ОГ в зависимости от носительства различных генотипов генов, включенных в исследование, установлены следующие результаты для генов: рецепторов дофамина *DRD2* (Tag I A) (соответственно, F=0,57 и F=1,73; df=2;  $p > 0,05$ ); рецепторов 2-го типа  $\gamma$ -аминомасляной кислоты *GABRA2A* (rs 279826) (соответственно, F=1,03 и F=0,9; df=2;  $p > 0,05$ ); переносчиков серотонина *SLC6A4* (5HTTLPR) (соответственно, F=1,32 и F=1,18; df=2;  $p > 0,05$ ); фермента катехол-О-метилтрансферазы *COMT* (rs4680) (соответственно, F=1,97 и F=2,97; df=2;  $p > 0,05$ ); фермента моноаминоксидазы А *MAOA* (LPR) (соответственно, F=1,19 и F=0,14; df=2;  $p > 0,05$ ); белков транспортеров дофамина *DAT1/SLC6A3* (VNTR) (соответственно, F=0,42 и F=1,11; df=2;  $p > 0,05$ ) и цитохрома *CYP2E1*(rs 4646903) (соответственно, F=0,004 и F=0,76; df=2;  $p > 0,05$ ).

С помощью метода многофакторного дисперсионного анализ у лиц ОГ произвели оценку уровня личностной тревожности по «Пятифакторному опроснику личности» в зависимости от носительства полиморфизмов генов, которые были включены в исследование и указаны выше, и характера отношений с родителями в детстве. Статистически значимые результаты получены лишь в отношении гена рецептора 2-го типа  $\gamma$ -аминомасляной кислоты *GABRA2A* (rs 279826) и характера отношений с родителями в детстве, которые выступают в роли социальных факторов и могут влиять на формирование определенных характерологических черт. В настоящем исследовании характер отношений с родителями в детстве и генотипы гена рецептора 2-го типа  $\gamma$ -аминомасляной кислоты *GABRA2A* (rs 279826) включили в анализ качестве независимых переменных. В качестве зависимой переменной - абсолютные значения уровня личностной тревожности в баллах (по данным «Пя-

тифакторного опросника личности»).

Установлены достоверно более высокие значения уровня личностной тревожности у субъектов ОГ с генотипом GG гена переносчика *GABRA2A* (rs 279826) при наличии безразличного отношения со стороны родителей в детстве ( $R^2=0,13$ ; Сумма квадратов тип III =1965,6; df=6;  $F=3,81$ ;  $p<0,05$ ).

С учетом ранее проведенных исследований в отношении психологических феноменов у лиц подросткового и молодого возраста, страдающих АЗ были установлены некоторые особенности в отношении тревожности, напряженности и ассоциированных с ними личностных и поведенческих паттернов.

Отличительной личностной характеристикой для этой когорты лиц является напряженность (противоположность расслабленности). Личностная напряженность оказывает влияние на самоповреждающие, атарактические и мотивы гиперактивации, а также быструю прогрессивность формирования АЗ. Личностная напряженность связана с алекситимией, которая является одной из ключевых психологических характеристик при формировании АЗ. Наличие личностной напряженности при отсутствии адаптивных навыков приводит к использованию примитивных и доступных способов преодоления тревожного реагирования, которым является употребление алкоголя. Высокая личностная напряженность является отличительной характеристикой, обуславливающая фобическую тревожность в стрессовых ситуациях. Показатели тревожности, фобической тревожности, межличностной тревожности достоверно превышают нормативные данные и подтверждают наличие невротического типа реагирования. Высокая межличностная тревожность свидетельствует о наличии проблем с коммуникативными навыками. Формирование склонности к тревожным реакциям зависит от особенностей воспитания и взаимоотношений с родителями в детстве [1].

В настоящем исследовании произведена попытка определения взаимосвязи между тревогой и различными ее формами с генетическими детерминантами и определение этиологической роли факторов наследования. Установлено роль сочетанного влияния полиморфных вариантов гена рецептора 2-го типа  $\gamma$ -амино-масляной кислоты и условий безразличного отношения со стороны родителей в детстве на формирование личностной тревожности, которая в последующем может являться предиктором риска АЗ. Наличие данного генетического полиморфизма при отсутствии существенных средовых влияний может являться лишь предрасполагающим фактором, но недостаточным условием для формирования данной личностной характеристики. Условия воспитания в виде безразличного отношения со стороны родителей в детстве самостоятельно не в полной мере оказывают значимое влияние на формирование личностной тревожности.

### Выводы

1. Наличие ОТН по АЗ существенно не влияет на склонности к тревожным реакциям в детстве и личностные черты тревожности и напряженности у подростков и молодых людей, страдающих АЗ;

2. Полиморфные локусы генов нейромедиаторных путей *DRD2*(Tag I A), *GABRA2A* (rs 279826), *SLC6A4* (5HTTLPR), *COMT* (rs4680), *MAOA* (LPR), *DAT1/SLC6A3* (VNTR) и *CYP2E1*(rs 4646903) не связаны с вышеуказан-

ными эмоциональными и личностными паттернами, ассоциированными с тревогой у данного контингента;

3. более высокий уровень личностной тревожности у лиц ОГ наблюдается у субъектов с генотипом **SS гена рецептора 2-го типа  $\gamma$ -амино-масляной кислоты *GABRA2A*** (rs 279826) при наличии условий безразличного отношения со стороны родителей в детстве;

4. полученные результаты необходимо учитывать при проведении профилактических, реабилитационных и лечебных мероприятий для повышения их эффективности.

### Литература

1. Копытов, А.В. Алкогольная зависимость у подростков и молодых людей мужского пола (социально-психологические аспекты). Монография/ А.В. Копытов – Минск: БГУ, 2012. – 400 с.
2. Молекулярная клиническая диагностика. Методы: Пер. с англ. / Под ред. С. Херрингтона, Дж. Макги. – М: Мир, 1999. – 558с.
3. Наркология. Национальное руководство / под ред. Н. Н. Иванца, И. П. Анохиной, М. А. Винниковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.
4. Наследов, А.Д. SPSS: компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках / А.Д. Наследов. – СПб. Питер, 2007. – 416 с.
5. Руководство по ведению протоколов Белорусского индекса тяжести аддикции (B-ASI) / В.Б. Поздняк [и др.] // Белорус. нарколог. проект [Электронный ресурс]. – 2001. – Режим доступа: <http://www.beldrug.org>. – Дата доступа: 25.11.2010.
6. Хромов, А.Б. Пятифакторный опросник личности: учебно-методическое пособие/ А.Б. Хромов. - Курган: Изд-во Курганского гос. университета, 2000. - 23 с.
7. Alcohol and stress response dampening: pharmacological effects, expectancy, and tension reduction / R. W. Levenson [et al.] // J. Abnorm. Psychol. – 1980. – Vol. 89, № 4. – P. 528-538
8. Brick, J. Monoamines and the effect of ethanol on corticosterone and the non-esterified fatty acids / J. Brick, L. A. Pohorecky // Alcohol. – 1985. – № 2. – P. 261-265.
9. Cappell, H. Alcohol and tension reduction. A review / H. Cappell, C. P. Herman // Q. J. Stud. Alcohol. – 1972. – Vol. 33, № 1. – P. 33-64.
10. Clark, D. B. Beyond tricyclics: antidepressant medication in the 1990s / D. B. Clark, E. S. Friedman, S. Gershon // Integrative Psychiatry. – 1992. – № 8. – P. 1-16.
11. Cloninger, C.R. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal / C.R. Cloninger // Arch. Gen. Psychiatry. – 1987. – Vol. 44. – P. 573-588.
12. Cotton, N.S. The familial incidence of alcoholism: a review / N.S. Cotton // J. Stud. Alcohol. – 1979. – Vol. 40. – P. 89-116.
13. DeTurck, K. Effects of acute ethanol on plasma and brain catecholamine levels in stressed and nonstressed rats: evidence for an ethanol-stress interaction / K. DeTurck, W. H. Vogel // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1982. – Vol. 223. – P. 348-354.
14. Finn, P. R. Alexithymia in males at high genetic risk for alcoholism / P. R. Finn, J. Martin, R. O. Pihl // Psychother. Psychosom. – 1987. – Vol. 47, № 1. – P. 18-21.
15. Finn, P. R. Effects of alcohol on psychophysiological hyperreactivity to nonaversive and aversive stimuli in men at high risk for alcoholism / P. R. Finn, N. C. Zeitouni, J. Pihl // J. Abnorm. Psychol. – 1990. – Vol. 99. – P. 79-85.
16. Harden, P. W. Cognitive function, cardiovascular reactivity, and behavior in boys at high risk for alcoholism / P. W. Harden, R. O. Pihl // J. Abnorm. Psychol. – 1995. – Vol. 104, № 1. – P. 94-103.
17. Hodgson, R. Alcohol dependence and the priming effect / R. Hodgson, H. Rankin, T. Stockwell // Behav. Res. Ther. – 1979. – Vol. 17, № 4. – P. 379-387.
18. Jeffreys, A.J. Positive identification of an immigration test-case using human DNA fingerprints / A.J. Jeffreys, J.F.Y. Brookfield, R. Semeonoff // Nature. – 1985. – Vol. 317. – P. 818-819 с.
19. Meyer, R. E. Explanatory models of alcoholism / R. E. Meyer, T. F. Babor. – Washington, D. C.: American Psychiatric Press, 1989. – P. 273-292.
20. Rydelius, P. Alcohol-abusing teenage boys. Testing a hypothesis on alcohol abuse and personality factors, using a personality inventory / P. Rydelius // Acta Psychiat. Scand. – 1983. – Vol. 68, № 5. – P. 381-385.

## В помощь практикующему врачу

21. *Sher, K. J.* Individual differences in the stress-response-dampening effect of alcohol: a dose-response study / K. J. Sher, K. S. Walitzer // *J. Abnorm. Psychol.* – 1986. – Vol. 95, № 2. – P. 159-167.

22. *Sher, K. J.* Risk for alcoholism and individual differences in the stress-response-dampening effect of alcohol / K. J. Sher, R. W. Levenson // *J. Abnorm. Psychol.* – 1982. – Vol. 91, № 5. – P. 350-367.

23. *Zucker, R.A.* Alcoholism: a lifespan perspective on etiology and course / R.A. Zucker, S.T. Chermack, G.M. Curran // *Handbook of Developmental Psychopathology* / ed.: A.J. Sameroff, M. Lewis, S.M. Miller. – 2nd ed. – New York. 2000. – P. 569–587.

*Поступила 1.12.2012 г.*