

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ТРАНСПОРТЕРА СЕРОТОНИНА 5-HTTLPR В ПРОГРЕДИЕНТНОСТЬ АЛКОГОЛИЗМА У МУЖЧИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА (В БЕЛОРУССКОЙ ПОПУЛЯЦИИ)

Республиканский научно-практический центр психического здоровья,

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,

Лаборатория нехромосомной наследственности ИГЦ НАН Республики Беларусь²

В рамках НИР программы ГКПНИ проведено клиническое наблюдательно-аналитическое исследование методом случай-контроль 499 субъектов мужского пола. Основная группа включала 377 субъектов страдающих синдромом алкогольной зависимости с быстрым и медленным его формированием, контрольная группа состояла из 122 исследуемых без проблем с алкоголем. В основную группу вошли лица с быстрым и медленным формированием синдрома алкогольной зависимости. Клиническая диагностика проводилась с использованием МКБ-10, «Б-ИТА» версия 2.3-3.01.2001, AUDIT. Молекулярно-генетическое исследование производилось методом ПЦР-ПДРФ анализа. У лиц, имеющих генотип LL гена 5-HTTLPR установлена предрасположенность быстрого формирования синдрома алкогольной зависимости. Выявленные особенности следует учитывать при проведении профилактических и лечебно-реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: синдром алкогольной зависимости, генетический полиморфизм 5-HTTLPR, прогрессивность, серотонин.

A.V. Kopytov, V.G. Obyedkov, I.M. Goloenko

THE ROLE OF GENETIC POLYMORPHISM OF SEROTONIN TRANSPORTER 5-HTTLPR IN THE PROGRESSION OF ALCOHOLISM IN MALES OF YOUNG AGE (IN BELARUSIAN POPULATION)

Within the framework of the research work of the State Complex Research Program we conducted a clinical observational analytical study of 499 male subjects using the case-control method. The main group included 377 subjects with alcohol dependence syndrome, and the control group included 122 subjects without alcohol-related problems. The main group consisted of patients with fast and slow development of alcohol dependence syndrome. Clinical diagnostics was conducted using ICD-10, «B-ASI» version 2.3-3.01.2001, AUDIT. Molecular genetic research was conducted using PCR-RFLP analysis. As a result of the study, the predisposition to fast development of alcohol dependence syndrome in case of genotype LL of 5-HTTLPR gene was found. The peculiarities revealed should be taken into consideration when conducting preventive and treatment-rehabilitation activities.

Key words: alcohol dependence syndrome, genetic polymorphism 5-HTTLPR, progression, serotonin.

По данным заведующего сектором наркологии ГУ «РНЦ психического здоровья» на 1 декабря 2011 года в Республике Беларусь состоят на учете по поводу

синдрома алкогольной зависимости (СЗА) 179014 человек. Из них 16972 подростка до 18 лет на профилактическом учете и 65 с верифицированным диагнозом СЗА.

Сведений о количестве потребляемого алкоголя на душу населения за 2011 год на момент написания статьи не имеется, в 2010 году оно составило 12,34 литра, без учета самоизготовленного и ввезенного в Республику алкоголя. По данным ВОЗ Республика Беларусь входит в число девяти государств с экстремально высоким показателем потребления алкоголя (соответствует 15 литров этанола на человека в год). Распространенность СЗА имеет бимодальный характер, что характеризуется двумя пиками: оба они отмечаются в трудоспособном возрасте у мужчин: 20 – 39 лет и 45 – 59 лет [277]. При этом уровень распространенности СЗА достигает 2 – 6% населения этих гендерно-возрастных популяционных групп. Последствия СЗА в разных возрастных группах мужчин имеют удручающе-катастрофический характер, но содержательно принципиально отличаются. У мужчин второй половины жизни зависимость от алкоголя приводит к сокращению ее продолжительности в результате соматических осложнений. По данным ВОЗ, заболевания, связанные с потреблением алкоголя у мужчин второй половины жизни, как причины смертности населения, занимают третье место. В группе молодых мужчин с СЗА так же наблюдается высокая смертность: каждый четвертый смертельный случай в этой популяционной группе связан со злоупотреблением алкоголя при дорожно-транспортных происшествиях, отравлениях, самоубийствах или драках. Аналогичная статистика для девушек приблизительно в десять раз меньше [11; 27]. Важно отметить, что сама группа активных потребителей алкоголя среди мужчин является клинически неоднородной.

Одним из наиболее значимых клинических факторов является темп формирования СЗА, для которого прогрессирование и прогредиентность алкоголизма-самые надежные критерии разделения на различные формы (варианты) течения заболевания. В большинстве зарубежных типологических схем клинические критерии либо вообще не находят применения, либо используются в качестве вспомогательных. Заболевание рассматривается не с позиций его течения, а в «поперечном разрезе»-статически.

Обычно выделяются три формы течения алкоголизма, характеризующиеся высокой, средней и малой степенью прогредиентности. Для оценки прогредиентности преобладающим ориентиром служит алкогольный абстинентный синдром, а именно сроки его формирования от начала систематического злоупотребления алкоголем. Если ААС развивается в период до 6 лет от начала системати-

ческого злоупотребления алкоголем, то диагностируют высокую степень прогредиентности болезненного процесса, если от 7 до 15 лет — среднюю и свыше 15 лет — низкую прогредиентность алкоголизма [6]. Г. М. Энтин [7] выделил 4 типа течения алкоголизма: прогредиентный, стационарный, ремиттирующий и регрессиентный. В зависимости от темпа развития процесса в рамках прогредиентного типа течения в свою очередь выделяют злокачественно-прогредиентный (галлопирирующий), прогредиентный тип с быстрым течением и прогредиентный с медленным течением. Галлопирирующий тип формируется в течение 1-3 лет и характеризуется быстро возрастающей толерантностью, ранним формированием абстинентного синдрома, измененной формой опьянения с выраженными аффективными и мнестическими нарушениями. Прогрессиентные типы с быстрым и медленным течением отличаются более медленным (до 6-8 лет) формированием СЗА. Для стационарного типа характерно формирование СЗА в течение 10-15 лет. Преморбид, тяжесть клинической картины, курабельность и т.д. тесно связаны со скоростью формирования СЗА.

Поэтому, следует констатировать полиморфизм прогредиентности формирования СЗА в популяционной группе молодых мужчин.

Впервые роль генетических факторов в развитии болезни была доказана в близнецовых исследованиях, при которых была выявлена высокая конкордантность по алкоголизму у монозиготных (до 70%) и у дизиготных (40 – 45%) близнецов [25]. В последнее время в литературе стали появляться интригующие данные о вкладе полиморфных вариантов разных генов в формирование СЗА [1; 2].

Цель настоящего исследования заключается в изучении вклада полиморфизма транспортера серотонина 5-HTTLPR в прогредиентность алкоголизма у мужчин молодого возраста в белорусской популяции. Более конкретно, интересовало, участвует ли полиморфизм 5-HTTLPR гена транспортера серотонина в прогредиентности СЗА у молодых мужчин?

Современные исследования свидетельствуют, что в формирование алкогольной зависимости помимо полиморфизмов генов алкогольдегидрогеназ ADH 1-го класса (ADH1B и ADH1C) [22] вовлечены также полиморфные варианты генов нейротрансмиссии, оказывающие влияние на нейрорхимические процессы в мозге [19; 22; 25]. Основное внимание направлено на изучение генов, кодирующих белки нейромедиаторных систем головного мозга, тесно связанных с эмоциональными процессами

и мотивацией. Эти процессы формируют систему подкрепления поведения, которая участвует в регуляции потребностей. Анализ данных литературы показывает, что последствия токсического действия алкоголя на организм ведет к серьезной перестройке в нейромедиаторных системах, прежде

Таблица 1. Общая характеристика выборки

Параметры		ОГ(Б) n=245	КГ n=122	ГС(М) n=132	
Возраст (лет)		22,93±0,5	21,59±0,23	37,2±0,8	$P_{1,2,3,4} < 0,05$
Образование	Среднее (%)	56,3	52,3	39,2	$P_{1,2,3} < 0,05$
	Ср./специал.(%)	42,2	31,3	53,3	$P_{1,3} < 0,05$
	Высшее (%)	1,5	16,4	7,5	$P_{2,1,3} < 0,05$
Период (лет) формирования АЗ		2,95±0,16	-	10,46±0,56	$P_{1,3} < 0,05$
Возраст начала употребления алкоголя (лет)		15,02±0,18	16,01±0,57	17,1±0,6	$P_{1,3} < 0,05$
Стаж АЗ (лет)		3,54± 0,2	-	12,4±1,6	$P_{1,3} < 0,05$
Отягощенная наследственность по АЗ (%)		67,6	40,6	57,5	$P_{1,3,7} < 0,05$
Место жительства город/село (%)		59,9 / 40,1	75,0 / 25,0	49,2 / 50,8	$P_{2,1,3} < 0,05$
AUDIT (баллы)		25,9±0,6	4,13±0,5	29,2±0,8	$P_{2,1,3,4} < 0,05$

Примечания. ОГ(Б) – лица ОГ с быстрым формированием СЗА
ОГ(М)-лица ОГ с медленным формированием СЗА

В помощь практикующему врачу

всего дофаминергической и серотонинергической, играющих основную роль в регуляции поведения. При этом аллельные варианты генов системы нейротрансмиссии вносят вклад в формирование СЗА и влияют на клинические особенности течения данного заболевания [5].

Прикладное значение молекулярно-генетических исследований заключается в объективной необходимости разработать и внедрить методы ранней диагностики, профилактики и лечения СЗА. Для этого следует развивать внедрение новых для наркологии в нашей стране исследовательских технологий. В данном контексте уместно напомнить, что в мае 2010 года ВОЗ приняла резолюцию EB126.R11 «Глобальная стратегия сокращения вредного употребления алкоголя», основанную на внушительных данных о «вкладе» алкоголя в глобальное бремя болезней. Основной задачей организация считает более эффективное использование научных данных для принятия эффективной антиалкогольной политики на национальном и международном уровне. В документе говорится о «необходимости синтезировать перспективные результаты научных исследований для проведения эффективных антиалкогольных мероприятий» [14]. Авторы данного научно-исследовательского проекта рассматривают настоящее исследование именно в данном контексте, так как никогда ранее молекулярно-биологические методы в наркологии РБ не применялись.

В 2009-10 гг. в рамках прикладного раздела программы ГКПНИ «Современные технологии в медицине» «Разработка новых медицинских технологий, изделий медицинского назначения и их внедрение в практическое здравоохранение» на 2006-2010 гг. проведена НИР по заданию «Аспекты раннего алкоголизма: генетические, клинко-биологические и психосоциальные предпосылки развития в подростковом и молодом возрасте» № 20101604 (Договор № 01-10/ФИ от 10 мая 2009г.).

Дизайн: клиническое обсервационно-аналитическое исследование с использованием направленного формирования исследовательских групп методом случай-контроль.

Для достижения поставленной цели исследовали источники литературы в базах данных Medline, ReserchGate, OMIM.

В исследовании приняли участие 499 субъектов мужского пола. В соответствии с дизайном и целями исследования общая выборка состояла из нескольких групп. Основная группа (ОГ) состояла из 377 субъек-

Таблица 2. Распределение частот переносчика (транспортера) серотонина 5-HTTLPR у пациентов с СЗА и здоровыми лицами.

		Генотипы переносчика серотонина 5-HTTLPR			Всего
		SS	SL	LL	
СЗА	Всего, чел	48	170	159	377
	%	12,7%	45,1%	42,2%	100,0%
контроль	Всего, чел	17	56	49	122
	%	13,9%	45,9%	40,2%	100,0%

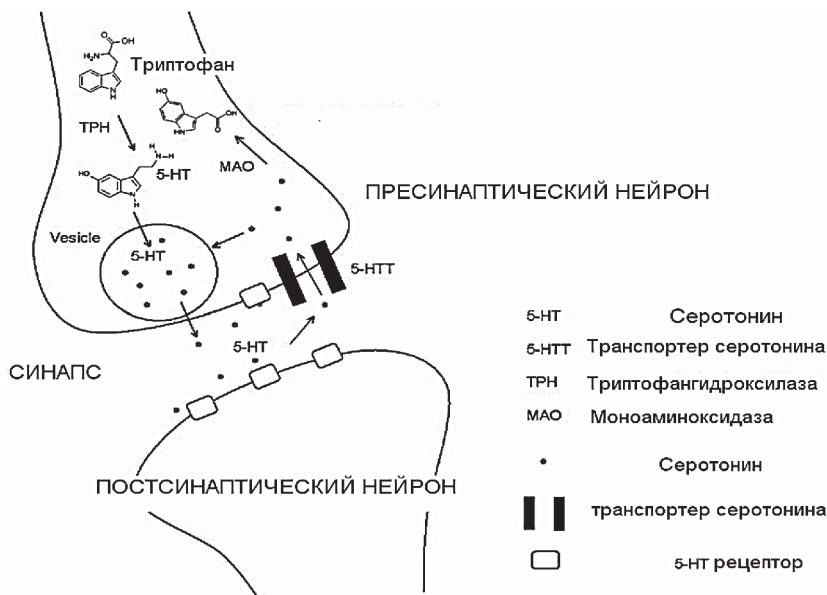


Рис. 1. Серотонинергический синапс.

тов мужского пола с СЗА, состоящих на учете у наркологов и/или проходивших лечение у врачей-наркологов ГКНД г. Минска, Брестского, Гомельского, Могилевского областных наркологических диспансеров, стационарное лечение в ГУ «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). В связи с предполагаемой гипотезой исследования, о связи скорости формирования зависимости с обменом нейромедиатора серотонина, ОГ разделена на 2 подгруппы: 245 человека с относительно быстрым формированием зависимости (до 3 лет) и 132 человек с обычным (среднепопуляционным – более 10 лет). Исходя из цели исследования такие характеристики как возраст, место жительства, уровень образования, стаж СЗА не влияют на конечный результат. Однако, соблюдая требования к научным публикациям приведем некоторые данные. Общая характеристика выборки представлена в таблице 1.

Клиническая диагностика алкогольной зависимости и злоупотребления производилась 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 использовался Белорусский индекс тяжести аддикции для клинического применения и обучения («Б-ИТА», версия 2.3-3.01.2001) [4].

Протокол генотипирования полиморфного локуса 5HTTLPR гена переносчика серотонина 5HTT.

ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови по общепринятой методике с помощью протеиназы К, применяли очистку фенол-хлороформом, осаждали ДНК ацетатом аммония и этанолом, высушивали и растворяли в стерильной дистиллированной воде. Все образцы ДНК хранились



Рис. 2. Аллельный полиморфизм промоторной части гена переносчика серотонина

в замороженном состоянии при -18°C. Полимеразная цепная реакция проводилась на амплификаторе MyCycler™ Thermal cycler (BIORAD). Использовали следующие праймеры: [F]-5'-GGCGTTGCCGCTCTGAATTGC-3', [R]-5'-GAGGGACTGAGCTGGACAACCCAC-3'.

Амплификационная смесь объемом 15 мкл содержала 30 – 40 нг ДНК-матрицы, по 1 мкл (концентрация праймеров 10 пикомоль/мл) каждого из праймеров (таблица 5), 0,7 мкл $MgCl_2$ (25 mM), 1,5 мкл смеси dNTP (2,5 mM), 1,5 мкл 10x буфера (750 ммоль/л Tris-HCl (pH 8.8), 200 ммоль/л $(NH_4)_2SO_4$, 0.1% Тритон X-100, 10 ммоль/л Тартразин, 5% Фикол 400), 1 мкл DMSO, 0,15 мкл (0,75 единицы) taq-ДНК-полимеразы и 7,15 мкл стерильной деионизованной воды. Амплификация проводилась при следующих условиях:

- 95°-5 минут.
 - 95°-30 секунд.
 - 61°-45 секунд.
 - 72°-1 минута.
 - 72°-10 минут.
 - 4°-∞
- } 33 цикла

После амплификации продукты ПЦР величиной 484 п.н. (S аллель) и 528 п.н. (L аллель) наносили на 2% агарозный гель, содержащий этидиум бромид (0,0001%). Разделение фрагментов проводили в аппарате для горизонтального гель-электрофореза в 1xTAE буфере при напряжении 100В. Полученную электрофореграмму фиксировали с помощью системы гель-документирования Vilber Lourmat (Франция).

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.

Критерии исключения. Из исследования исключались пациенты с острыми и хроническими соматическими заболеваниями, выраженной депрессивной симптоматикой на момент исследования, выраженными когнитивными нарушениями, острыми и хронические психи-

ческие заболевания, другие расстройства препятствующие выполнению заданий, отказ от участия в исследовании.

Роль серотонинергической системы в поведении. Серотонинергическая система играет основную роль в пищевом, половом, исследовательском поведении, участвует в формировании аффективных компонентов поведения, самообладании и эмоциональной устойчивости [8; 9; 20]. Повышение серотонинергической активности создает ощущение подъема настроения; недостаток-вызывает снижение настроения и депрессию. Серотонин контролирует агрессивное поведение и выраженность тревожных проявлений [12; 233]. В настоящее время разработаны биогенетические модели разных форм поведения людей [20]. Известно, что метаболизм серотонина в головном мозге вовлечен в патогенез многих психических расстройств. При этом предпринимались многочисленные попытки связать серотониновый метаболизм и молекулярно-генетические детерминанты зависимого поведения [12; 20].

Нейротрансмиссия серотонина. Метаболизм серотонина обеспечивается взаимодействием нескольких ферментных систем, находящихся под собственным генетическим контролем. Это TPH (триптофангидроксилаза, англ., tryptophan hydroxylase, находится в пресинаптическом нейроне и контролирует активность превращения триптофана в серотонин), MAO (моноаминоксидаза, англ., monoamine oxidase, находится в пресинаптическом нейроне, ответственна за распад серотонина) и 5НТТ (транспортер серотонина, встроены в пресинаптическую мембрану, обеспечивает возврат серотонина из синаптической щели в пресинаптический нейрон). Полиморфизм генов этих белков (см. рис.1) обуславливает метаболические особенности серотонина и, таким образом, определяет индивидуальные психологические особенности людей. При этом альтернативные варианты этих генов вносят вклад в уязвимость индивидуумов к синдрому зависимости от алкоголя [9].

Переносчик (транспортер) серотонина. У человека ген переносчика серотонина расположен на 17-й хромосоме в области q11.1-q12. 5НТТ относится к семейству натрий/хлор связывающих белков. Этот белок выборочно транспортирует серотонин вместе с натрием и хлором в клетку и выводит калий из нее, таким образом, осуществляя серотонинергическую передачу сигнала [22]. В гене НТТ обнаружено несколько полиморфных локусов, одним из которых является полиморфный фрагмент переносчика

Таблица 3. Распределение частот переносчика (транспортера) серотонина 5-HTTLPR у пациентов с СЗА с ранним и поздним вариантами начала заболевания

Группы	Генотипы переносчика серотонина 5-HTTLPR			Всего
	SS	SL	LL	
Пациенты с быстрым формированием СЗА	23	92	130	245
	9,4%	37,5%	53,1%	100,0%
Пациенты с медленным формированием СЗА	22	68	42	132
	16,7%	51,5%	31,8%	100,0%

□ В помощь практикующему врачу

(транспортера) серотонина 5-HTTLPR. По своей природе 5-HTTLPR – инсерционно-делеционный полиморфизм, он включает повторяющиеся последовательности 22 нуклеотидов в районе промотора гена и представлен двумя аллельными вариантами: L (длинным) и S (коротким – с делецией). Присутствие длинного аллеля L обеспечивает более высокий уровень экспрессии гена и большую интенсивность метаболизма серотонина по сравнению с коротким аллелем S [26]. Наличие короткого аллеля локуса 5-HTTLPR связано со снижением обратного захвата серотонина, что увеличивает длительность серотонинергической активности [15; 21].

Метаболизм серотонина в головном мозге и употребление алкоголя.

Даже единственный эпизод употребления алкоголя приводит к увеличению концентрации метаболитов серотонина в сыворотке крови и моче [10]. Это увеличение является следствием усиления передачи сигнала в серотонинергических синапсах. Экспериментальные исследования также обнаружили, что употребление алкоголя увеличивает уровень серотонина в пределах мозга из-за усиления его выброса в синаптическую щель [16]. У пациентов с СЗА найдено уменьшение содержания метаболитов серотонина в биологических жидкостях, что свидетельствует об уменьшении серотониновой нейротрансмиссии. Об этом свидетельствует так же положительный эффект на потребление алкоголя при СЗА ингибиторов обратного захвата серотонина [16].

Переносчик (транспортер) серотонина и СЗА.

В исследованиях Barr C.S. и др. на экспериментальных моделях обезьян была обнаружена связь между носительством генотипа L/L и формированием СЗА. Животные гомозиготные по L-аллелю переносчика (транспортера) серотонина 5-HTTLPR становились активными потребителями алкоголя вне зависимости от внешних обстоятельств (разлука с сородичами, наличие других видов стресса). Потребление алкоголя гетерозиготными особями достоверно зависело от условий содержания. Гомозиготы по короткому аллелю S/S оказались устойчивыми к действию алкоголя [5]¹.

В исследованиях людей в большинстве работ связь аллельного полиморфизма переносчика (транспортера) серотонина 5-HTTLPR с СЗА найдено не было. Зато обнаруживалось, что носители разных аллельных вариантов образуют клинически отличающиеся подгруппы потребителей алкоголя.

В ряде работ обнаружена связь антисоциальных и агрессивных проявлений при алкоголизме с полиморфизмом S/S промоторного участка гена, кодирующего белок – переносчик серотонина [17; 18; 22; 244]. В исследовании A. I. Herman, J. Philbeck [16] утверждается, что между (LL + LS) и SS носителями обнаруживались значимые различия в «питьевом» поведении. У людей, гомозиготных по короткому аллелю S 5-HTTLPR, более высокий риск целеустремленного потребления алкоголя с целью интенсивной интоксикации. Этот стиль употребления был условно назван «Drinking to get drunk», то есть «выпивка ради того что бы напиться». Авторы объясняют данный феномен использованием алкоголя гомозиготами для варианта S 5-HTTLPR в качестве транквилизатора. Для носителей LL + LS аллелей 5-HTTLPR отмечаемый стиль потребления был назван «Binge drinking», то есть дословно «выпивка для разгула», то есть потребление алкоголя для встряски, активации. С этими данными согласуются

результаты А.Е. Тараскина, С.Н.Пчелина и др. [5]. В этих исследованиях при выделении подгруппы лиц, страдающих СЗА с депрессивным компонентом в анамнезе, по сравнению с контрольной группой была выявлена ассоциация носительства аллеля L с СЗА, отягощенным депрессией ($c^2=4,68$, $p<0,03$, $df=1$). Риск развития депрессивных состояний у мужчин, страдающих СЗА, с генотипами LL и LS гена SLC6A4 возрастал в 2,4 раза (LL+LS по сравнению SS), $OR=2,4$ (95% ДИ 1,01 – 3,65) [5].

В исследованиях 2005 и 2006 годов их авторы так же приходят к выводу о том, что полиморфизм серотониновой системы головного мозга предполагает различные мотивационные модели зависимого от алкоголя поведения. Пациенты с зависимостью от алкоголя с генетически детерминированной высокой активностью серотониновой системы используют алкоголь для транквилизирующего эффекта. Поэтому они потребляют более высокие дозы алкоголя. У тех, у кого наблюдается врожденная слабость серотонинового метаболизма, испытывают потребность в стимуляции и потребляют алкоголь часто, но меньшими дозами [12].

В исследованной литературе не встретили данных о вкладе полиморфизма переносчика (транспортера) серотонина 5-HTTLPR в прогредиентность СЗА.

Данные собственных исследований. На первом этапе мы объединили группы сравнения (пациентов с СЗА) с разной прогредиентностью в одну группу «СЗА» с задачей (целью) сравнения распределения частот гена переносчика серотонина 5-HTTLPR среди больных и здоровых лиц из группы контроля.

Анализ распределения частот переносчика (транспортера) серотонина 5-HTTLPR у пациентов с СЗА и здоровыми лицами методом построения таблиц сопряженности не выявил достоверных отличий ($\chi^2=0,2$; $p=0,9$).

На втором этапе была поставлена задача исследовать распределения частот полиморфных вариантов гена переносчика (транспортера) серотонина 5-HTTLPR у пациентов с СЗА с ранним и поздним вариантами формирования СЗА. Контрольная группа здоровых лиц на этом этапе была исключена из анализа. Полученные результаты представлены в таблице 3. У пациентов с ранним формированием СЗА статистически достоверно чаще обнаруживался вариант LL гена переносчика (транспортера) серотонина 5-HTTLPR ($\chi^2=10,1$; $p=0,04$).

В исследованиях, где применяется молекулярно-генетический метод, принято обнаруженные частоты распределения полиморфных аллелей сравнивать с т.н. популяционными частотами, то есть с имеющимися в данном географическом регионе у конкретной этнической группы. К сожалению, такой информации по РБ в международных базах данных нет. Анализ имеющихся сведений в литературе о метаболизме серотонина в головном мозге при потреблении алкоголя и результаты собственных исследований позволяют сделать следующие выводы. Полиморфизм LL гена переносчика (транспортера) серотонина 5-HTTLPR предрасполагает к быстрому формированию синдрома зависимости от алкоголя. Вероятно, это связано с дефицитом серотонина в синапсах из-за функционально-активного аллеля LL гена переносчика (транспортера) серотонина 5-HTTLPR, энергично перемещающего серотонин из синаптической щели в пресинаптический нейрон. Если предположение верно, раннее формирование синдрома зависимости от алкоголя происходит через биологические и психологические механиз-

мы, опосредованные вышеуказанными особенностями трансмиссии серотонина. Если этот обоснованный полученными данными вывод подтвердится психологическими методами, перед наркологической службой могут открыться новые перспективы лекарственной коррекции и профилактики СЗА в популяции подростков и молодых мужчин.

Выводы

- генотип LL гена 5-HTTLPR предрасполагает к быстрому формированию синдрома зависимости от алкоголя;
- формирование СЗА у лиц молодого возраста происходит с участием биологических и психологических механизмов, опосредованных генетическим полиморфизмом метаболизма серотонина;
- полученные результаты указывают на необходимость разработки и внедрения методов профилактики и лекарственной терапии СЗА у подростков мужского пола и молодых мужчин с опорой на особенности центрального метаболизма серотонина.

Литература

1. Голоенко, И. М. Генетические факторы предрасположенности к алкоголизму/ И. М. Голоенко [и др.]// *Здравоохранение*, 2010. – № 8. – с. 25 – 29.
2. Копытов, А. В. Генетические исследования аддиктивного поведения/ А. В. Копытов, Е. И. Скугаревская, Л. З. Ситько// *Медицинский журнал* – 2011. – № 1 – с. 4 – 9.
3. *Наркология: национальное руководство* / под ред. Н. Н. Иванца. И. П. Анохиной, М. А. Винниковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.
4. *Руководство по ведению протоколов Белорусского индекса тяжести аддикции (B-ASI)*/ В. Б. Поздняк и др.// *Белорусский наркологический проект [Электронный ресурс]*. – 2001. – Режим доступа: <http://www.beldrug.org>.
5. Тараскина, А. Е. Роль аллельных вариантов генов системы нейротрансмиссии в формировании предрасположенности к алкогольной зависимости у мужчин/ А. Е. Тараскина [и др.]// *Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. Бехтерева*. – 2009. – № 1. – с.62 – 71.
6. Ураков, И. Г. Хронический алкоголизм/ И. Г. Ураков, В. В. Куликов – М.: Медицина, 1977. – 166 с.
7. Энтин Г. М. Лечение алкоголизма и организация наркологической помощи/ Г. М. Энтин – М.: Медицина, 1979. – 288 с.
8. Anderson, M. Relationship between 5-HT function and impulsivity and aggression in male offenders with personality disorders/ M. Anderson, J. F. W. Deakin // *The British Journal of Psychiatry*.-2001. – № 178. – P. 352 – 359.
9. Blakely, R. D. Molecular physiology of norepinephrine and serotonin transporters/ R. D. Blakely, L. J. De Felice, H. C. Hartzell // *J. Exp. Biol.* – 1994. – 196. – P. 263 – 281.
10. Barr, C. S. Serotonin transporter gene variation is associated with alcohol sensitivity in rhesus macaques exposed to early-life stress/ C. S. Barr [at al.]// *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2003. – Vol.27, № 5. – P. 812 – 817.
11. Crum, R. M. Risk of alcoholism and parental history: Gender differences and a possible reporting bias/ R.M. Crum, E. L. Harris // *Genet. Epidemiol.* – 1996. – Vol. 13, № 4. – P. 329 – 341.
12. Daws, L. C. Ethanol Inhibits Clearance of Brain Serotonin by a Serotonin Transporter-Independent Mechanism/ L. C. Daws [at al.]// *The Journal of Neuroscience*. – 2006. – Vol. 26, № 24. – P. 6431 – 6438.
13. Erritzoe D., Frokjaer V. G., Haugbol S., Marnar L., Svare C., Holst K. et al. 2009 Brain serotonin 2A receptor binding: relations to body mass index, tobacco and alcohol use. *Neuroimage* 46, 23 – 30.
14. *Global strategy to reduce the harmful use of alcohol/Resolution WHA63.13.* – Geneva: World Health Organization. – 21.05.2010 (EB126/2010/REC/2).
15. Hallikainen, T. Association between low activity serotonin transporter promoter genotype and early onset alcoholism with habitual impulsive violent behavior/ Hallikainen T. [et al.] // *Mol. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 4. – P. 385 – 388.
16. Herman, A. I. Philbeck J. Serotonin transporter promoter polymorphism and differences in alcohol consumption behavior in a college student population/ *Alcoholism*. – 2003. – Vol. 38, No. 5. – pp. 446 – 449.
17. LeMarquand, D. Serotonin and alcohol intake, abuse, and dependence: findings of animal studies/ D. LeMarquand, R. O. Pihl, C. Benkelfat // *Biol. Psychiatry*. – 1994. – № 36. – P. 326 – 337.
18. LeMarquand, D. Pihl R.O. and Benkelfat, C. Serotonin and alcohol intake, abuse, and dependence: findings of animal studies/ D. LeMarquand, R.O. Pihl, C. Benkelfat // *Biol. Psychiatry* – 1994. – № 36. – 395 – 421.
19. Lesch, K. P. Genetically driven variation in serotonin uptake: is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental, and neurodegenerative disorders?/ K. P. Lesch, R. Mossner // *Biol. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 44. – P. 179 – 192.
20. Linnoila, M. Aggression, suicidality, and serotonin/ Linnoila M., Virkkunen M. // *J. of Clinical Psychiatry*. – 1992. – Vol. 53. – P. 46 – 51.
21. Parsian, A. Possible association of the serotonin transporter gene with alcoholism/antisocial personality/ A. Parsian, C. R. Cloninger, Z. H. Zhang // *Am. J. Med. Genet.* – 1998. – Vol. 81, № 6.-P. 479.
22. Ratsma, J. E. Neurochemical Markers of Alcoholism Vulnerability in Humans / J. E. Ratsma, O. V. der Stelt, W.B. Gunning // *Alcohol Alcoholism*. – 2002. – Vol. 37, № 6. – P. 522 – 533.
23. Saier, M. H. A functional-phylogenetic system for the classification of transport proteins/ M. H. Saier // *J. Cell. Biochem.* – 1999. – Vol. 75. – P. 84 – 94.
24. Sander, T. Serotonin transporter gene variants in alcohol-dependent subjects with dissociative personality disorder/ Sander T. [et al.] // *Biol. Psychiatry*. – 1998. – V. 43. – P. 908 – 912.
25. Stotenberg, S. F. Serotonin transporter promoter polymorphism, peripheral indexes of serotonin function, and personality measures in families with alcoholism/ S. F. Stotenberg [et al.]// *Am. J. Med. Genet.* – 2002. – Vol. 114. – P. 230 – 234.
26. Tarter, R. E. Genetics and primary prevention of drug and alcohol abuse/ R. E. Tarter // *Int. J. Addict.* – 1995. – V. 30. – P. 1479 – 1484.
27. *WHO Expert Committee on Problems Related to Alcohol Consumption: 2nd report/ WHO Technical Report Series 944.*-Geneva: World Health Organization; 2010.

¹ Связь L аллелей переносчика (транспортера) серотонина 5-HTTLPR с употреблением алкоголя у животных столь очевидна, что у макак резус называется «алкогольным полиморфизмом».