

СЕКЦИЯ «БИОФИЗИКА: СТРУКТУРНАЯ БИОЛОГИЯ»

УДК 577

Е.А.Захаров (6 курс, каф. ЭФ), Н.М.Ханина (5 курс, каф. БФ),
А.Е.Тараскина, к.б.н., н.с. СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова

ВКЛАД АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ НЕЙРОТРАНСМИССИИ В ФОРМИРОВАНИЕ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ У МУЖЧИН

Алкогольная зависимость отмечается почти у 10% населения и приводит к социальным проблемам, высокой болезненности и смертности и значительным затратам в системе здравоохранения. Алкоголизм, или синдром алкогольной зависимости – мультифакторное заболевание, в основе которого лежит взаимодействие биологических, психологических и социальных факторов. Исследования на близнецовых парах выявили, что наследственный компонент играет важную роль в развитии алкогольной зависимости. Определенно доказан вклад аллельных вариантов генов алкоголь-метаболизирующих ферментов. Последние исследования показали, что в формирование алкогольной зависимости вовлечены гены, кодирующие различные белки нейромедиаторных систем. Нейромедиаторы содержатся в значительном количестве в гиппокампе и передней коре мозга и тесно связаны с эмоциональными и когнитивными процессами. Эти процессы формируют систему подкрепления мозга, низкая активность которой обуславливает определенные эмоциональные расстройства и чувство неудовлетворенности. При приеме алкоголя происходит снижение уровня серотонина, усиливается выделение адреналина, норадреналина, дофамина; активируется эндогенная опиоидэргическая система: происходит выделение энкефалинов, эндорфинов, что приводит к временной активации системы подкрепления, вызывая положительную эмоциональную реакцию.

Целью настоящего исследования является выявление генетических факторов риска в развитии алкогольной зависимости у мужчин. Были сформулированы следующие **задачи**:

1. Проанализировать распределение аллельных вариантов генов, продукты которых участвуют в нейротрансмиссии: VNTR (вариабельное число tandemных повторов (40 п.о.)) в 3'-нетранслируемом районе гена дофаминового транспортера DAT1; Taq1 полиморфизм гена DRD2 (рецептора дофамина D2); вариабельное количество C (2-3) в позиции -2922 в 5'-нетранслируемой области гена нейронального транскрипционного фактора дофаминового транспортера NURR1; L/S полиморфизм (инерция или делеция сегмента в 44 п.о.) в промоторном районе гена серотонинового транспортера SLC6A4 в группе мужчин с алкогольной зависимостью и в контрольной группе.

2. Оценить вклад исследуемых аллельных вариантов генов DAT1, DRD2, NURR1 и SLC6A4 в формирование предрасположенности к алкогольной зависимости у мужчин.

В исследование были включены 250 пациентов мужского пола (средний возраст 39 ± 10), страдающих алкогольной зависимостью, проживающих в г. С.-Петербурге и не связанных между собой узами родства. Обследование лиц с алкогольной зависимостью проведено на базе Ленинградского областного наркологического диспансера под наблюдением психиатров-наркологов. Контрольная группа была сформирована согласно стандартному

протоколу из 195 здоровых мужчин (средний возраст 40 ± 5), не состоящих на учете у психиатра или нарколога и отрицающих злоупотребление алкоголем.

Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Для идентификации исследуемых аллельных вариантов генов использовали метод полимеразной цепной реакции, с последующим рестрикционным анализом. Продукты рестрикционного анализа подвергались электрофоретическому разделению в полиакриламидном геле с последующей окраской этидием бромидом и визуализацией в ультрафиолете.

Для проверки соответствия полученного распределения аллелей и генотипов изучаемых полиморфизмов закону Харди-Вайнберга и сравнения их распределения в анализируемых группах пользовались критерием χ^2 . Относительный риск развития заболевания вычисляли с 95%-м доверительным интервалом, используя стандартные пакеты статистических программ Statistica 6.0 и SPSS.

Во всех изученных выборках распределение частот генотипов генов DAT1, DRD2, NURR1 и SLC6A4 соответствовало распределению Харди-Вайнберга.

Всего было обнаружено семь генотипов аллельных вариантов (VNTR 3`региона) гена дофаминавого транспортера DAT1: 710; 810; 99; 910; 911; 1010; 1011. В обеих исследуемых группах преобладали генотипы 99, 910 1010 и, соответственно, аллели 9 и 10. Генотипы и аллели с вариантами единиц повторов 7, 8 и 11 встречались крайне редко и были исключены из дальнейшего исследования.

В распределении генотипов и аллелей генов DAT1, DRD2 и SLC6A4 между группой лиц с алкогольной зависимостью и контролем достоверные различия не обнаружены. Для DAT1 χ^2 составил 2,52 (df=2; $p < 0,3$); DRD2 - $\chi^2 = 1,72$ (df=2; $p < 0,43$); SLC6A4 - $\chi^2 = 0,61$ (df=2; $p < 0,97$).

При анализе распределения частот генотипов и аллелей гена NURR1 во всех исследуемых группах преобладал генотип С3С3. Наиболее редким оказался генотип С2С2. Интересно отметить, что в единственной аналогичной работе, проделанной на японской популяции, преобладало носительство С2С2 генотипа, а генотип С3С3 встречался наиболее редко.

При сравнительном анализе распределения генотипов полиморфизма -2922(C)2-3 гена NURR1 достоверно выявлено увеличение доли гомозигот С3С3 в группе лиц с алкогольной зависимостью по сравнению с контрольной группой ($\chi^2 = 5,55$; df=1; $p < 0,02$). При выделении подгруппы с наследственной формой алкоголизма достоверные различия в частоте генотипа С3С3 по сравнению с контрольной группой возросли ($\chi^2 = 10,24$; df=1; $p < 0,001$).

Практически не существует исследований по выявлению ассоциаций аллельных вариантов гена NURR1 с развитием алкоголизма. В единственной работе, посвященной данной теме, показана ассоциация между носительством определенного гаплотипа изучаемого гена (включающего аллель С3 полиморфизма (-2922(C)2-3)) и формированием алкогольной зависимости. Независимая ассоциация генотипа С3С3 гена NURR1 с наследственной формой алкогольной зависимости выявлена впервые.

Таким образом, получены следующие результаты.

1. Проведена идентификация аллельных вариантов VNTR 3`региона гена DAT1, Taq1 гена DRD2, -2922(C)2-3 гена NURR1 и L/S гена SLC6A4 в группе больных и в контроле.

2. Выявлено статистически достоверное превалирование генотипа С3С3 гена NURR1 в общей группе больных, а также в подгруппе с наследственной формой алкоголизма. Риск развития наследственной формы алкоголизма возрастает почти в 2 раза у носителей генотипа С3С3 гена NURR1 по сравнению с носителями аллеля С2 гена (OR=1,751 (95% CI 1,242 – 2,469)). На основании данной работы могут быть сформулированы критерии формирования групп риска с генетической предрасположенностью к развитию алкоголизма для ранней профилактики заболевания.

УДК 577.217.347