

УДК 575.1:616.89 - 008.441.13.- 02

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В ЭТИОЛОГИИ АЛКОГОЛИЗМА

Ю.Е. Разводовский

Гродненский государственный медицинский университет
Лаборатория медико-биологических проблем наркологии

Настоящая работа представляет собой обзор литературных источников, посвященных роли генетических факторов в этиологии алкоголизма. Алкоголизм является генетически гетерогенным заболеванием, т.е. подвержен влиянию многих генов. К настоящему времени картировано более 25 генов, влияющих на отношение к алкоголю. Предполагается, что около половины вероятности стать алкоголиком обусловлена генетическими факторами, в то время как другая половина обусловлена факторами окружающей среды. Таким образом, гены могут предрасполагать к развитию алкоголизма, но не предопределять индивидуальный риск.

Ключевые слова: *алкоголизм, генетические факторы, предрасположенность.*

The present article gives a review of literary data on the role of genetic factors in the etiology of alcoholism. Genetically alcoholism is a heterogenous disease, i.e. many genes are responsible for its development. Recent gene mapping studies have identified the presence of 25 genes affecting alcoholism development. It is supposed that the possibility of alcohol addiction depends on genetic factors and on the environment in equal proportion. Thus genes can predispose alcoholism development but do not stipulate individuals risk.

Key words: *alcoholism, genetic factors, predisposition.*

Еще в античности было замечено, что алкоголизм передается от одного поколения к другому. В настоящее время многочисленными исследованиями доказана важность генетических факторов в механизмах предрасположенности к алкоголизму [11, 19, 25]. Очевидно, что алкоголизм является генетически гетерогенным заболеванием, т.е. подвержен влиянию многих генов, которые взаимодействуют друг с другом и с факторами окружающей среды. Важность генетических факторов в формировании алкоголизма подтверждается семейными, близнецовыми и адаптивными исследованиями [12, 13, 25]. Так, например, установлено, что близнецы, имеющие одинаковый набор генов (однойцевые близнецы) с большой вероятностью будут иметь алкогольные проблемы, чем двуяйцевые близнецы [11]. Дети алкоголиков, адаптированные в нормальных семьях, в четыре раза больше подвержены риску столкнуться с алкогольными проблемами по сравнению с детьми нормальных родителей [12]. Недавние исследования также показали, что родственники алкоголиков первой линии родства в 3-4 раза имеют более высокий риск стать алкоголиками, чем родственники не алкоголиков [25]. Согласно другим данным, 20-25% сыновей и братьев, а также 5% дочерей и сестер алкоголиков становятся алкоголиками [11]. Анализ конкордантности по алкоголизму среди близнецов предполагает, что около 2/3 риска стать алкоголиком генетически обусловлено как у мужчин, так и у женщин. Эти наблюдения поднимают вопрос относительно роли генетических факторов и факто-

ров окружения в развитии алкоголизма, т.е., речь идет о дилемме «природа-воспитание». Высок ли риск алкогольных проблем у родственников алкоголиков вследствие общего окружения либо общих генов? Большинство исследователей полагает, что генетические и средовые факторы, комбинируясь, определяют риск алкоголизма [11,24]. В одном и том же окружении индивидуум из семьи алкоголиков может не стать алкоголиком, а у индивидуума из нормальной семьи могут появиться алкогольные проблемы. Поэтому важным является понимание того, как происходит взаимодействие между генами и окружением. Предполагается, что около половины вероятности стать алкоголиком обусловлено факторами окружающей среды, в то время как другая половина обусловлена генетическими факторами. При этом экспрессия генов может быть запущена внешними факторами.

Идентификация гена, предрасполагающего к алкоголизму, является важной с точки зрения профилактики и лечения алкоголизма. Во-первых, это позволит рекомендовать лицам, имеющим такой ген, отказаться от употребления алкоголя ввиду высокого риска развития алкогольной зависимости. Во-вторых, это позволит идентифицировать протеин, который кодируется этим геном, и блокировать физиологический путь, через который этот протеин функционирует. Технические возможности последних лет позволили идентифицировать гены таких болезней, как сахарный диабет, астма и др. [5] Современные методы также применяются для генетических исследований алкоголизма [1]. Ос-

новываясь на результатах последних исследований, можно сделать вывод, что не существует какого-либо одного гена, отвечающего за предрасположенность к алкоголизму, и речь может идти о нескольких генах, повышающих риск алкоголизма. К настоящему времени картировано более 25 генов, влияющих на отношение к алкоголю. Гены могут потенцировать друг друга, и поэтому, имея 4 гена, можно иметь повышенный риск в 12 раз. В то же время, имея 4 гена, повышающих риск, можно быть менее уязвимым, чем имея 1 ген. Таким образом, гены могут предрасполагать, но не предопределять индивидуальный риск развития алкоголизма. В рамках проекта «Человеческий геном» специалистами из американского института злоупотребления алкоголем и алкоголизма (NIAAA) было обследовано 987 американцев кавказского происхождения [22]. Были обнаружены убедительные аргументы в пользу того, что гены, влияющие на предрасположенность к алкоголизму, находятся в 1 и 7 хромосоме. Кроме того, было установлено, что в 4 хромосоме находится ген, снижающий риск развития алкоголизма. В другом исследовании по сканированию генома участвовало 152 американских индейца [18]. Ген, предрасполагающий к развитию алкоголизма, был обнаружен в 11 хромосоме, а протективный ген – в 4 хромосоме. Эти исследования выявили участки хромосом, содержащих гены, предрасполагающие к алкоголизму. В каждом из таких регионов содержатся сотни генов. Поэтому идентификация генов, непосредственно отвечающих за повышенный риск развития алкогольной зависимости, является предметом будущих исследований. Различия в расположении генов в двух исследованиях свидетельствуют о том, что у американских индейцев и американцев кавказского происхождения существуют различные физиологические механизмы развития алкогольной зависимости. Представляется интересным тот факт, что в обоих исследованиях протективный ген обнаружен в 4 хромосоме. Вероятно, этот ген кодирует изоформы ферментов ADH2 и ADH3, а также подтип рецепторов GABAR β 1, с которыми связывают снижение риска развития зависимости.

Индивидуальная чувствительность к алкоголю может быть одним из наиболее понятных врожденных факторов, влияющих на предрасположенность к алкоголизму. Установлено, что лица с высоким генетическим риском алкоголизма менее чувствительны к эффектам алкоголя [24]. Благодаря исследованиям, в которых сравнивались субъекты с семейным анамнезом алкоголизма и без него, было установлено, что при употреблении умеренных доз алкоголя в обеих группах в крови отмечались эквивалентные концентрации алкоголя. Однако у субъектов с наследственной отяго-

щенностью по алкоголизму отмечалась меньшая степень алкогольного опьянения [11].

Другим физиологическим феноменом, привлекающим внимание, была флэш-реакция после употребления алкоголя, наблюдающаяся у представителей восточных народов, которые имеют значительно более низкий уровень алкоголизма по сравнению с европейцами. Протективным фактором против развития алкоголизма считается дефектная аллель гена ALDH2, обычно встречающаяся в популяции азиатов [17]. Ген ALDH2 кодирует ALDH2 (альдегиддегидрогеназу), которая является одним из ключевых энзимов печени, вовлеченных в метаболизм алкоголя до конечного продукта ацетальдегида. В меньшей степени протективным фактором считается аллель ADH2 и ADH3 гена, кодирующего ADH (алкогольдегидрогеназу), фермента, который метаболизирует алкоголь до ацетальдегида. [4]. Аллель ADH2, которая также распространена в азиатской популяции, кодирует изоформу ADH2, которая метаболизирует алкоголь до ацетальдегида быстрее, чем другие изоформы энзима. Ускоренный метаболизм алкоголя приводит к тому, что токсический продукт ацетальдегид быстро попадает в кровь после употребления алкоголя. При этом появляется головная боль, чувство дискомфорта, покраснение кожи лица (флэш-реакция), которая препятствует дальнейшему употреблению алкоголя [25].

Генетические факторы могут реализоваться посредством влияния на центральные нейротрансмиттерные системы. Уже давно установлена корреляция между дисфункцией центральной серотонинергической системы и такими поведенческими паттернами, как злоупотребление алкоголем, агрессивность, депрессия [6]. Изначальный дефицит серотонина может быть следствием генетических факторов. Существует предположение, что субъекты с низким базальным уровнем серотонина пытаются его нормализовать путем потребления алкоголя. В настоящее время известно, что одна из вариаций гена, кодирующего фермент триптофангидроксилазу, встречается у алкоголиков с агрессивным поведением и суицидальными тенденциями [20]. Кроме того, короткая аллель серотонин транспортного гена, отвечающего за низкую плотность транспортера серотонина в мозге, ассоциируется с высоким уровнем тревоги, депрессии, а также риском развития алкоголизма [14]. Полиморфизм гена катехол-о-метилтрансферазы (COMT) также может быть вовлечен в механизмы развития алкогольной зависимости. Так, аллель COMT Val 158 Met у женщин ассоциируется с низким вольтажем альфа ритма ЭЭГ, высоким уровнем тревоги, риском развития алкогольной зависимости [11].

Существует много противоречий относительно роли в этиологии алкоголизма аллели DRD2, кодирующей одну из форм рецепторов дофамина в мозге. Дофамин является нейромедиатором, играющим ключевую роль в подкрепляющих эффектах алкоголя и механизмах развития зависимости. В 1990 г. Блум идентифицировал дефект в гене дофамин D2 рецептора как предиктор алкоголизма [3]. Аномальная аллель этого гена была обнаружена в мозге у 69% обследованных алкоголиков и только у 20% лиц, не страдающих алкоголизмом. Эти исследования получили широкую известность и были интерпретированы как обнаружение гена алкоголизма. Однако последующие исследования не подтвердили эти данные. Вариация гена рецептора D2 была обнаружена при синдроме Туретта, аутизме, гиперкинетическом синдроме с такой же частотой, как и при алкоголизме. Тем не менее результаты генетических исследований свидетельствуют о наличии дефицита в генетической регуляции рецепторного звена дофаминергической системы (в частности, речь идет о структурных изменениях в генах, кодирующих D2, D4 и D5 рецепторы) у больных с наследственной предрасположенностью к алкоголизму [10]. При этом дефицит дофаминергической нейромедиации может быть следствием замедления синтеза дофамина, ускорения его разрушения, активации обратного захвата, низкой чувствительности и малой плотностью дофаминовых рецепторов.

Многие алкоголики страдают различными соматическими и психическими последствиями хронической алкогольной интоксикации – это алкогольные поражения печени, панкреатит, кардиомиопатия [9]. Уязвимость к этим осложнениям определяется генетическими факторами, которые независимы от тех, которые влияют на собственно развитие алкоголизма. Было проведено исследование, в котором участвовало 5933 пары монозиготных близнецов мужского пола и 7554 пары дизиготных близнецов мужского пола [21]. Исходя из уровня конкордантности был рассчитана степень врожденности для алкоголизма – 0,59, цирроза печени – 0,47, алкогольных психозов – 0,61. Остальная часть индивидуальной уязвимости определяется факторами окружающей среды, которые различаются у близнецов.

Уже давно было замечено, что алкоголики много курят, однако точные причины этого недостаточно понятны. Недавно были проведены исследования, в которых участвовало 173 монозиготные мужские пары близнецов и 183 пары дизиготных близнецов [26]. Согласно результатам этого исследования курение и злоупотребление алкоголем приблизительно в одинаковой степени обусловлено генетическими факторами. Сочетанное употреб-

ление алкоголя и табакокурение объясняется общими генетическими факторами, которые определяют употребление обеих субстанций. В настоящее время обсуждаются физиологические механизмы, посредством которых реализуется генетическая предрасположенность к злоупотреблению алкоголем и табакокурению. Существует гипотеза, согласно которой индивидуумы с высокой реактивностью на стресс могут использовать алкоголь и никотин для снижения уровня стресса. Исследования близнецов показали взаимосвязь на генетическом уровне между алкоголизмом и депрессией, а также между табакокурением и депрессией [16]. Таким образом, общие генетические корни курения и алкоголизма могут быть связаны с депрессией.

В пользу генетического компонента в этиологии алкоголизма свидетельствуют когнитивные и неврологические нарушения, которые часто обнаруживаются у родственников лиц, страдающих алкогольной зависимостью. Было установлено, что сыновья алкоголиков хуже решают абстрактные задачи, тесты на обучение и память [23]. У сыновей алкоголиков, даже если они сами не употребляли алкоголь, были обнаружены абнормальности ЭЭГ, характерные для алкоголиков, в виде значительного снижения амплитуды или отсутствия волны P-300 вызванного слухового коркового потенциала [2]. Некоторые исследователи предполагают, что существует врожденный тип асоциальной личности, предрасполагающий к криминальному поведению и алкоголизму. Так, Клонингер в 1985 году идентифицировал мужской тип алкоголизма, ассоциированный с импульсивной агрессивностью [11]. Оказалось, что отцы субъектов с таким вариантом алкоголизма были криминальными алкоголиками.

К настоящему времени накоплены многочисленные экспериментальные данные, свидетельствующие о важной роли генетических факторов в этиологии алкоголизма. Установлено, что лабораторные животные без предварительного контакта с алкоголем в условиях предпочтения делятся на три группы: с высоким уровнем потребления алкоголя, с умеренным уровнем потребления алкоголя, с полным отказом от потребления алкоголя [25]. Выведены чистые линии крыс, которые предпочитают алкоголь воде, при этом у них не развивается зависимость от алкоголя [1]. В эксперименте было также показано, что крысы, предпочитающие алкоголь, охотно употребляют другие психоактивные вещества. Этот факт свидетельствует о том, что имеется комплекс биохимических и нейрохимических показателей, которые обуславливают влечение к веществам, обладающим подкрепляющими свойствами. Недавно разработанная техника генной

инженерии позволяет инактивировать отдельные гены, а также внедрять чужие гены в геном и, таким образом, исследовать влияние специфических генов на алкогольное поведение. Крысы, у которых был инактивирован ген, кодирующий подтип серотонинового рецептора 5-HT_{1B}, отличались повышенной агрессивностью и потребляли в условиях предпочтения в два раза больше алкоголя по сравнению с интактным контролем [7]. Эффекты алкоголя на ГАВА рецепторы опосредуются протеинкиназой С, которая посредством фосфорилирования других протеинов модулирует их функции. Гамма подтип протеинкиназы С вовлечен в ГАМК-ергические эффекты алкоголя. Животные с инактивированным геном, кодирующим этот подтип протеинкиназы С, менее чувствительны к седативным эффектам алкоголя [15].

Таким образом, современное состояние знаний свидетельствует о важности генетических факторов в этиологии алкоголизма. В то же время наличие генетических факторов риска не является фатальным, поскольку гены могут только предрасполагать к развитию алкоголизма. Реализуется ли генетическая предрасположенность, в большей степени зависит от личности субъекта, а также от его социального окружения. Практической рекомендацией лицам с отягощенной наследственностью с учетом высокого риска развития алкоголизма является ограничение употребления алкоголя.

Литература

1. Short-term selective breeding as a tool for QTL mapping: Ethanol preference drinking in mice// Balknap J.K., Richards S.P., O'Toole L.A., et al. *Behav. Genet.* - 1997. - Vol. 27, N.1. - P.55-66.
2. Event-related potentials in boys at risk for alcoholism //Begleiter H., Poriesz B., Bihari B., et al. *Science.* - 1984. - Vol. 225, - P.1493-1496.
3. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism //Blum K., Noble E., et al. *JAMA.* - 1990. - Vol. 263, N.3. - P. 2055-2060.
4. Bosron W.F., Li T.K. Genetic polymorphism of human liver alcohol and aldehydehydrogenases and their relationship to alcohol metabolism and alcoholism. - 1986. - Vol.6, N.1. - P.502-510.
5. Comprehensive human genetic maps: Individual and sex-specific variation in recombination //Broman K.W., Murray J.C., Sheffield V.C., et al. *Am J Hum Genet.* - 1998. - Vol.63, N.3. - P.861-869.
6. Violence, alcohol and completed suicide: a case-control study.// Conner K., Cox C., Duberstein P., et al. *Am J Psychiatry.* - 2001. - Vol.158, N.10. - P.1701-1705.
7. Crabbe J.C., Belknap J.K., Buck K.J.//Genetic animal models of alcohol consumption in null mutant mice lacking 5-HT_{1B} serotonin receptors. - 1996. - Vol. 14, N. 1. - P. 98-101.
8. A family-based analysis of the association of the dopamine D2 receptor (DRD2) with alcoholism// Edenberg H.J., Foroud T., Koller D.L., et al. *Alcohol Clin Exp res.* - 1998. - Vol.22, N.2. - P.505-512.
9. Alcohol policy and public good. Edwards G., Anderson P., Bobac T.F., et al. - Oxford. - 1994.
10. Linkage and association of a functional DRD2 variant and DRD2 markers to alcoholism, substance abuse and schizophrenia in Southwestern american Indians// Goldman D., Urbanek M., Guenther D., et al. *Am. J. Med. Gent.* - 1997. - Vol. 74, N. 4. - P. 386-394.

11. Goodwin D. The genetics of alcoholism. / In McHugh P.R., McKusick V.A. (Eds.) *Genes, Brain and Behavior.* - New York: Raven Press. Ltd. - 1991.
12. Alcohol problems in adoptees raised apart from alcoholic biological parents //Goodwin D., Schulsinger F., Hermansen L., et al. *Archives of General Psychiatry.* - 1973. - Vol. 28, N3. - P. 238-243.
13. Alcoholism and depression in adopted-out daughters of alcoholics //Goodwin D., Schulsinger F., Knop J., et al. *Archives of General Psychiatry.* - 1977. - Vol.34. - P.751-755.
14. Serotonin transporter gene polymorphism, alcoholism and suicidal behaviour// Gorwood P., Batel P., Ades J., et al. *Biol. Psychiatry.* - 2000. - Vol. 48, N.4. - P. 259-264.
15. Mutant mice lacking the isoform of protein kinase C show decreased behavioral action of ethanol and altered function of gamma-aminobutyrate type A receptors// Harris R.A., McQuilken S.J., Paylor R. et al. *Proc Nat Acad Sci USA.* - 1995. - Vol. 92, N. 9. - P. 3658-3662.
16. Alcoholism and major depression in women. A twin study of the causes of comorbidity// Kendler K.S., Heath A.C., Neale M.C., et al. *Arch. Gen. Psychiatry.* - 1993. - Vol. 50, N. 9. - P. 690-698.
17. Genetic variability of enzymes of alcohol metabolism in humans //Li T.K., Bosron W.F. *Annals of Emergency Medicine.* - 1986. - Vol.15, N4. - P.997-1004.
18. Evidence for genetic linkage to alcohol dependence on chromosomes 4 and 11 from an autosom-wide scan in an American Indian population//Long J.C., Knowler W.C., Hanson R.L., et al. *Am. J. Med. Genet.* - 1998. - Vol. 81, N. 3. - P. 216-221.
19. Sex and age effects on the inheritance of alcohol problems: A twin study//McGue M., Pickers R.W., Svikius D.S. *J Abnormal Psychology.* - 1992. - Vol.101, N3. - P.3-17.
20. Association between suicide attempts and 5-HTTLPR-S allele in alcohol-dependent and control subjects: further evidence from a German alcohol-dependent inpatient sample// Preuss U., Koler G., Soyka M., Bondy B. *Biol Psychiat.* - 2001. - Vol. 50, N.50. - P.636-639.
21. Genetic predisposition to organ-specific endpoints of alcoholism //Reed T., Page W.F., Viken R.J., et al. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* - 1996. - Vol. 20, N. 9. - P. 1528-1533.
22. Genome-wide search for genes affecting the risk for alcohol dependence//Reich T., Edenberg H.J., Goate A., et al. *Am. J. Med. Genet.* - 1998. - Vol. 81, N. 3. - P. 207-215.
23. Neuropsychological differences between male familial and nonfamilial alcoholics and nonalcoholics//Schaffer K.M., Parson O.A., Yohman J.R. *Alcoholism: Clinical and Experimental research.* - 1984. - Vol.8. - P.347-351.
24. Biological, psychological and environmental predictors of alcoholism risk: a longitudinal study// Schuckit M.A. *J. Stud. Alcohol.* - 1998. - Vol. 59, N. 5. - P. 485-494.
25. Schuckit M.A. New findings the genetics of alcoholism// *JAMA.* - 1999. - Vol. 281, N20. - P. 1875-1876.
26. Swan G.E., Carmelli D., Cardon L.R. The consumption of tobacco, alcohol and coffee in Caucasian male twins: a multivariate genetic analysis// *J. Subst. Abuse.* - 1996. - Vol. 8, N. 1. - P. 19-31.

Resume

GENETIC FACTORS IN THE ETIOLOGY OF ALCOHOLISM

Yu.E. Razvodovsky

Grodno State Medical University

The paper presents a review of literary data on the role of genetic factors in the etiology of alcoholism. Alcoholism is genetically a heterogenous disease: not a single gene determines or protects from alcoholism. Specific genes interact with one another stipulating increased or decreased risk of alcoholism. 25 genes have been identified to affect alcoholism development. Thus, genes can predispose, but not obligatory determine the risk of alcohol addiction.