

*На правах рукописи*

**КУЩЁВ Дмитрий Владимирович**

**РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ  
В ФОРМИРОВАНИИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ  
У ЧЕЛОВЕКА**

03.02.07 – генетика

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Белгород – 2012**

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России

**Научный руководитель:**

**Иванов Владимир Петрович**

заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕН, доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, зав. каф. биологии, медицинской генетики и экологии

**Официальные оппоненты:**

**Должиков Александр Анатольевич**

доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки РФ, зав. кафедрой анатомии и гистологии человека

**Асанов Алий Юрьевич**

доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздравсоцразвития России, зав. кафедрой медицинской генетики

**Ведущая организация:** Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития России

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2012г. в \_\_\_ часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук Д 212.015.13 при ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» по адресу: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2012г.

Ученый секретарь  
совета по защите диссертаций на соискание  
учёной степени кандидата наук, на соискание  
учёной степени доктора наук, д.б.н.

В.И. Кочкаров

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Эпидемиологические исследования показывают, что среди больных с наркологическими расстройствами преобладают больные алкогольной зависимостью (Иванец Н.Н, 2009). Распространенность алкоголизма во всем мире, по данным ВОЗ, составляет около 10% у мужчин и 3-5% у женщин. В России показатель общей заболеваемости алкоголизмом в 2010 году составил 1407,23 на 100 тыс. общего населения (Киржанова В.В. с соавт., 2011). Распространение алкогольной зависимости (АЗ) среди населения имеет тяжелые медицинские последствия для здоровья населения, оказывает существенное влияние на социальные и демографические процессы. Именно эти обстоятельства в последние 15-20 лет во всех странах мира стимулируют значительное количество научных исследований в этой области. К настоящему времени описаны основные медико-биологические аспекты зависимости от алкоголя, клинические особенности течения заболевания, предпринимаются попытки создания системы маркеров для формирования групп биологического риска в отношении развития алкоголизма. Согласно современным представлениям, АЗ имеет мультифакториальную природу и относится к полигенным заболеваниям, принципиально важные вопросы этиопатогенеза которых остаются в значительной степени открытыми. Мультифакториальность этиопатогенеза алкогольной зависимости определяются сложным взаимодействием генетических и средовых факторов, микро- и макросоциального окружения больного, а также определенных черт личности.

К настоящему времени выявлен ряд генов-кандидатов предрасположенности к АЗ, многочисленные средовые факторы риска заболевания и описаны ранее неизвестные аспекты его патогенеза. Однако, несмотря на прогресс в молекулярной генетике, до сих пор отсутствует единое мнение о ведущих патогенетических механизмах, лежащих в основе алкогольной зависимости. Среди изучаемых и наиболее обоснованных является “метаболическая теория” этиопатогенеза АЗ, предполагающая врожденные изменения активности ферментов, метаболизирующих этанол (ФМЭ): алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы, цитохрома P4502E1 (Couzigou P. et al., 1991; Шабанов П.Д., 1998; Agarwal D.P., 1987, 2000). При этом современные литературные данные о роли генов ферментов метаболизма этанола в развитии АЗ являются противоречивыми (Li T.-K., Yin Sh.-J., Crabb D.W. et al., 2001; Ашмарин И.П., 2003; Ingelman-Sundberg M., 2004 и др.). Остаются неполными психологический портрет больных, а также факторы среды, участвующие в формировании патологии.

Все это диктует необходимость комплексного исследования механизмов развития алкогольной зависимости в контексте межгенных и ген-средовых взаимодействий. Имеются лишь единичные работы по изучению средовых факторов риска в совокупности с молекулярно-генетическими маркерами алкогольной зависимости (Рожнова Т.М., 2006). Отсутствуют данные по комплексному изучению социально-биологических, психологических факторов в совокупности с исследованием полиморфизма генов ФМЭ. Изложенное выше, а также необходимость дальнейшего расширения представлений о генных и средовых факторах алкогольной патологии, определили актуальность проведения настоящего исследования.

## **Цель исследования**

Провести комплексный анализ вовлеченности полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма этанола, социально-биологических и психологических факторов в формирование предрасположенности к алкогольной зависимости, изучить их влияния на особенности клинических проявлений и течения болезни.

## **Задачи исследования**

1. Изучить популяционную распространенность аллелей и генотипов ферментов метаболизма этанола (*ADH1C*, *ADH4*, *ALDH 2*, *CYP2E1*) среди русских жителей Центрально-Черноземного региона Российской Федерации.

2. Исследовать ассоциации полиморфизма генов ферментов метаболизма этанола с риском развития алкогольной зависимости.

3. Установить взаимодействия между генами ферментов метаболизма этанола и их роль в формировании алкогольной зависимости.

4. Изучить социально-биологические и психологические характеристики больных алкогольной зависимостью и их связь с особенностями клинической картины заболевания.

5. Провести анализ наследственной отягощенности алкогольной патологией в семьях больных алкоголизмом и изучить ее влияние на выраженность клинических проявлений заболевания.

6. Разработать критерии вероятностного прогнозирования риска развития алкогольной зависимости на основании изученных полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма этанола в сочетании со средовыми факторами.

## **Научная новизна**

В рамках настоящего исследования впервые проведен молекулярно-генетический анализ и оценен полиморфизм генов метаболизма этанола при алкогольной зависимости в совокупности с выявлением социально-биологических факторов и особенностей психологического портрета пациентов.

Впервые охарактеризованы частоты генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов *ADH1C*, *ADH4*, *ALDH2*, *CYP2E1* и выявлены генетические маркеры повышенного и пониженного риска развития алкогольной зависимости в русской популяции Центрально-Черноземного региона РФ. Изучены взаимодействия между полиморфными вариантами генов ферментов метаболизма этанола при алкогольной зависимости и установлена их роль в формировании генетической компоненты подверженности к заболеванию.

Впервые с использованием данных генотипирования полиморфизма генов ФМЭ, социально-биологических и психологических характеристик разработан способ индивидуального прогнозирования риска развития алкогольной зависимости.

## **Научно-практическая значимость исследования**

Полученные данные могут рассматриваться как предикторы алкоголизма, что открывает перспективы для научно обоснованного подхода к раннему выявлению, лечению и профилактике этого заболевания. На основании генотипирования полиморфизма генов ФМЭ, изучения социально-биологических и психологических характеристик разработана статистическая регрессионная модель вероятностного прогнозирования риска развития алкогольной зависимости. Использование модели в

практике медико-генетического консультирования, психологической реабилитации, подразделений наркологических служб позволит своевременно формировать группу повышенного риска алкоголизма, оптимизировать и индивидуализировать лечебно-профилактические мероприятия.

Данные, полученные в ходе исследования, не только формируют новые представления о роли средовых и генетических факторов риска в развитии алкогольной зависимости, но и создают теоретическую и концептуальную основу для их внедрения в образовательный процесс. В частности, результаты исследования рекомендуется использовать при чтении специальных курсов по медицинской и клинической генетике, психиатрии-наркологии в вузах медицинского профиля и на курсах повышения квалификации медицинских работников.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Полиморфные варианты генов ферментов метаболизма этанола являются важной генетической составляющей предрасположенности к алкогольной зависимости, предикторами возраста манифестации и степени тяжести алкогольной зависимости, а также выступают в качестве модификаторов клинических проявлений и течения заболевания.

2. Генетическую основу для формирования предрасположенности к алкогольной зависимости составляют сложные аддитивные и эпистатические взаимодействия между генами ферментов метаболизма этанола, которые на фенотипическом уровне могут объяснять изменения функционирования этанолметаболизирующей системы.

3. Фактор наследственной отягощенности в совокупности с рядом социально-биологических и психологических показателей детерминируют возраст манифеста алкогольной зависимости, прогрессивность и тяжесть течения заболевания.

4. Полиморфные варианты генов *ALDH2* A357G, *ADH4* rs1800759 AC и *CYP2E1* C9896G в сочетании с отдельными средовыми факторами являются значимыми предикторами в прогнозировании вероятности развития алкогольной зависимости и могут использоваться для формирования групп повышенного риска развития заболевания при медико-генетическом консультировании.

#### **Внедрение в практику**

Результаты исследования внедрены в работу лаборатории медицинской генетики кафедры биологии, медицинской генетики и экологии Курского государственного медицинского университета, научно-исследовательской лаборатории «Генетика» Курского государственного университета, медико-генетической консультации Курской областной клинической больницы.

#### **Личный вклад диссертанта в выполнение работы**

Автором проанализированы отечественные и зарубежные источники по теме диссертационного исследования, лично определены цель и задачи исследования, разработаны методические подходы для их решения, проведено клиническое обследование всех больных алкогольной зависимостью. Автор лично принимал участие в выполнении молекулярно-генетических исследований, проводил обработку, анализ и обобщение полученных результатов, подготовку

основных публикаций по выполненной работе, апробацию результатов исследования, написание и оформление рукописи.

### **Апробация результатов работы и публикации**

Результаты работы представлены на итоговой научной сессии КГМУ и отделения медико-биологических наук Центрально-Черноземного научного центра РАМН, Международной научной конференции молодых ученых медиков (Курск, 2008, 2009, 2010), II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии" (Курск, 2011), научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения теоретической и клинической психиатрии, наркологии и психотерапии» (Тюмень, 2011), II, IV Международных заочных научных конференциях «Научные достижения биологии, химии и медицины в сфере экологии, здоровья и качества жизни человека» (Москва, 2011, 2012), XIII Международной научно-практической конференции "Наука и современность – 2011" (Новосибирск, 2011), Международной научно-практической конференции «Вопросы современной медицины» (Новосибирск, 2011), 77-ой Всероссийской научной конференции студентов и молодых учёных с международным участием «Молодёжная наука и современность» (Курск, 2012), Международной научно-практической конференции «Аддикция в современном научном пространстве» (Курск, 2012).

По материалам диссертации опубликовано 19 печатных работ, в т. ч. 5 публикации в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикаций результатов диссертационных исследований по медицинским наукам.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, пяти глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка и приложений. Работа изложена на 154 страницах машинописного текста, содержит 44 таблицы, 5 рисунков и 4 приложения. Библиографический список используемой литературы включает 214 источников, 117 из которых – зарубежные.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Материалом для исследования послужила популяционная выборка неродственных лиц русской национальности – жителей Белгородской области Центрально-Черноземного региона РФ в количестве 191 человека. Формирование выборок больных АЗ и здоровых осуществлялось сплошным методом. Экспериментальную выборку составили больные алкогольной зависимостью, находившиеся в наркологическом диспансере на стационарном лечении, или состоявшие на диспансерном учете и получавшие лечение амбулаторно, в количестве 121 человека. Критерии не включения – коморбидная патология зависимости от алкоголя с эндогенными психическими расстройствами, сочетанное употребление алкоголя и других психоактивных веществ, синдром зависимости от алкоголя конечной стадии, острые психотические расстройства. Обследование пациентов проводилось на 10-15 день госпитализации, после купирования клинических проявлений синдрома отмены алкоголя. Контрольную группу составили 70 условно здоровых человек, не имевших диагно-

стических признаков наркологической патологии, не состоявших на учете у нарколога. Группы были сопоставимы по полу и возрасту ( $p > 0,05$ ). Анкетирование больных АЗ и здоровых лиц проводилось при непосредственном общении с использованием оригинальных анкет, разработанных на кафедре биологии, медицинской генетики и экологии Курского государственного медицинского университета. Общеклинические методы включали в себя традиционный сбор жалоб, анамнеза болезни и жизни, объективного исследования систем органов. Диагностика основных синдромов зависимости от алкоголя проводилась согласно диагностическим критериям Международной классификации болезней – МКБ-10 (рубрики F10.2).

Для изучения специфики личности больных алкогольной зависимостью был сформирован методический комплекс, включающий несколько методик. С использованием опросника «Стиль саморегуляции поведения» В.И. Моросановой (2004) осуществлялось изучение регулятивных механизмов саморегуляции поведения. Методика «Индивидуально-типологический опросник» Л.Н. Собчик применялась для диагностики ведущих тенденций личности и стиля межличностного поведения. Метод диагностики межличностных отношений Л.Н. Собчик (модифицированный вариант интерперсональной диагностики Т. Лири) использовался для диагностики субъективной самооценки в отношении собственного стиля межличностных взаимодействий, критичности и уровня самоконтроля испытуемых.

Наследственный характер заболевания изучался с помощью клинико-генеалогического метода, который включал сбор генетического анамнеза у пробандов с последующим графическим изображением родословных и изложением легенд. Для расчета рекуррентного риска развития алкогольной зависимости в семьях с различным типом брака проводились расчет сегрегационных частот и генетико-математический анализ (Трубников В.И., 1992).

С целью оценки наследственной компоненты подверженности алкогольной зависимости был проведен молекулярно-генетический анализ шести ДНК-маркеров четырех структурных генов, включающих гены основных ферментов метаболизма этанола (цитохрома P450 2E1 – 3 полиморфизма, альдегиддегидрогеназы и алкогольдегидрогеназы). Молекулярно-генетические исследования проводились на базе лаборатории кафедры биологии, медицинской генетики и экологии Курского государственного медицинского университета (г. Курск). Выделение геномной ДНК осуществляли из замороженной венозной крови стандартным двухэтапным методом фенольно-хлороформной экстракции (Marum J., 1961). Генотипирование полиморфизмов генов ФМЭ проводилось методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) и рестрикционного анализа по методикам, опубликованным в литературе.

Обработка полученных данных осуществлялась по стандартным методикам вариационной статистики. При описании количественных признаков использовались параметры нормального распределения: среднее значение, среднеквадратичное отклонение, минимальные и максимальные значения признака (Урбах В.Ю., 1975, Лакин Г.Ф., 1990). При обработке качественных показателей вычислялись: размер выборочной доли в процентах и ошибка выборочной доли. Для проверки достоверности различий между совокупностями использовались параметрический критерий

Стьюдента и непараметрический метод  $\chi^2$  (Реброва О.Ю., 2006). Уровень значимости принимали равным 0,05. Корреляционный анализ проводился с использованием метода Спирмена, коэффициента взаимной сопряженности А.А.Чупрова для оценки качественных признаков.

Для оценки соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга (РХВ) и для сравнения распределений частот генотипов и аллелей в выборках больных АЗ и здоровых лиц использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность (Реброва О.Ю., 2003). Об ассоциации аллелей или генотипов с предрасположенностью к заболеванию судили по величине отношения шансов (OR) (Pearce N., 1993).

Метод MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) использовался с целью моделирования межгенных взаимодействий генов ФМЭ при алкогольной зависимости (Ritchie M.D. et al, 2003; Ritchie M.D., Motsinger A.A., 2005). Неравновесие по сцеплению и гаметические корреляции между парами ДНК-маркеров рассчитывались методом максимального правдоподобия исходя из частот генотипов в таблицах сопряженности 3×3 при условии кодоминирования между оцениваемыми полиморфизмами отдельного гена (Lewontin R.C., 1988). Метод логистической регрессии использовался для оценки влияния полиморфных генов на риск развития АЗ, его клинические симптомы и особенности течения болезни (Hosmer D. W., Lemeshow S., 2000).

Статистический анализ полученных данных проводился на ПК с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 фирмы StatSoft Inc. (США) и MS Excel (Реброва О.Ю., 2006).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **Клиническая характеристика больных алкогольной зависимостью**

В структуре обследованного контингента большинство обследованных больных (93,4%) находилось на лечении со средней стадией алкогольной зависимости. Только 6,6% пациентов проходили курс лечения с начальной стадией алкогольной зависимостью. Обращало внимание то, что у 87 пациентов (71,9%) знакомство с алкогольными напитками произошло до 19 лет. Только 34 человека (28,1%) начали употреблять алкоголь после 20 лет. Чаще всего начало систематического употребления алкоголя приходилось на возраст до 30 лет (75,2%). Анализ структуры по признакам «алкогольного» анамнеза показал преимущественно характерную для алкогольной зависимости I-II стадии клиническую картину. Предпочитаемый вид алкоголя основной части больных (69,4%) – крепкие спиртные напитки, сам характер злоупотребления чаще носил характер истинных запоев (55,4%) нежели псевдозапоев (26,4%). Больные употребляли высокие дозы алкоголя: максимальная толерантность составляла  $1,2 \pm 0,5$  литра крепких спиртных напитков в сутки. Все пациенты, 121 человек (100%), сообщали о потере количественного контроля, 41 больной (33,9%) также и ситуационного контроля. Только 34 человека (28,1%) не выявляли расстройств памяти в результате злоупотребления спиртным; у 75 пациентов (62,0%) отмечались палимпсесты, у 11 человек (9,1%) – наркотическая амнезия, у 1 больного (0,8%) – тотальная амнезия. Большинство больных (67,8%) уже прибегали к стационарному лечению, из них 57 человек (47,1%) многократно. В



пользу недостаточного осознания пациентами своей болезни указывали данные о снижении критики у них: 23 пациента (19,0%) не считали себя больными, 77 опрошенных (63,6%) имели частичную критику к своему болезненному состоянию, лишь у 21 пациента (17,4%) присутствовало осознание своей зависимости от алкоголя. Несмотря на тяжесть состояния и многократные стационарные лечения только 41 больной (33,8%) высказывали установку на трезвый образ жизни, у 72 опрошенных (59,5 %) установка на трезвость была сомнительной, а у 8 человек (6,6 %) она отсутствовала. Почти у половины пациентов (56 человек – 46,3%) выявлены соматические осложнения в результате злоупотребления алкогольными напитками со стороны желудочно-кишечного тракта (21,5%), сердечно-сосудистой системы (14,1%), нервной системы (9,1%) и мочеполовой системы (1,7%).

### **Социально-биологические и психологические характеристики больных алкогольной зависимостью**

Средний возраст больных АЗ (79,3 % – мужчины, 21,7 % – женщины) составил  $42,36 \pm 0,98$  года лет, здоровых индивидов (77,2% – мужчины, 22,8% – женщины) –  $41,14 \pm 1,47$  лет. Среди больных 82,6% проживало в городе; жители села составили 15,7%; 1,65 % больных являлись лицами без определенного места жительства. 95 человек (78,5%) имели средне-специальное образование, 14 человек (11,5%) – среднее, 10 человек (8,3%) – высшее и 2 (1,7%) – начальное образование. 63 человека (52,1%) официально не работали. Треть больных, 39 человек (32,2%), отмечали прогулы на работе «из-за выпивки»; 65 человек (53,7%) неоднократно попадали в вытрезвитель, из-за чего возникали проблемы с трудоустройством. Большинство больных – 75 человек (62,0%) – имели тяжелое и бедственное материальное положение, 7 человек (5,8%) признали, что иногда «пропивают вещи из дома». У пациентов имели место нарушения семейного статуса: 30 больных (24,8%) расторгли брак, причиной, как правило, являлось злоупотребление спиртным, лишь половина обследованных – 59 пациентов (48,8%) – находились в браке; 32 человека (26,5%) не имели детей. Только 11 пациентов (9,1%) характеризовали психоэмоциональную обстановку в семье как «хорошую»; 44 человека (36,6%) сообщали о неблагополучии в семье: одиночестве, либо, напротив, частых ссорах, непонимании со стороны родственников, их нежелании принять алкоголизацию больного. Более чем у половины больных установлены такие особенности семейного воспитания, как условия «ежовых рукавиц» – у 23 человек (19,0%), гипоопека – у 15 человек (12,4%), гиперопека – у 8 человек (6,61%), отчужденность от родителей – у 6 человек (5,0%). Выявлены достоверные различия выборок по микросоциальным характеристикам ( $p < 0,05$ ). Только 45 пациентов (37,2%) проживали в семьях, 14 (11,6%) отмечали, что проживали в гражданском браке, в то время как в контрольной группе 49 человек (70,0%) состояли в браке и 4 человека (5,7%) характеризовали семейные отношения как гражданский брак. Количество разводов в семьях больных алкоголизмом достоверно выше ( $p < 0,05$ ): 30 (24,8%) человек среди пациентов и только 8 (11,4%) человек в контрольной группе находились в разводе.

При изучении структуры саморегуляции поведения пациентов по шкалам программирования, моделирования и гибкости в группе больных алкогольной зависимостью на статистически достоверном уровне отмечались более низкие показатели ( $p < 0,005$ ). Только у 6 (5,0%) больных АЗ выявлен гармоничный профиль саморегуляции поведения. У 115 (95,0%) больных выявлен акцентуированный профиль саморегуляции, характеризующийся наличием выраженных различий в уровне сформированности процессов саморегуляции. При изучении индивидуально-типологических свойств выявлено, что у больных АЗ достоверно выше показатели интроверсии, сенситивности, тревожности, ригидности ( $p < 0,005$ ). Анализ особенностей межличностных отношений у пациентов АЗ показал избыточно выраженные характеристики, соответствующие покорно-застенчивому, сотрудничающему-конвенциональному и ответственно-великодушному варианту межличностных отношений.

Выявлены множественные корреляционные взаимосвязи между социальными характеристиками и клиническими особенностями у пациентов с особенностями клинической картины алкогольной зависимости, указывающие на вовлеченность этих факторов в формирование заболевания. Проведение линейно-дискриминантного анализа позволило выявить наиболее приоритетные в прогностическом отношении развития заболевания социально-биологические факторы (семейное положение пациента, дефекты семейного воспитания, возраст пациента) и психологические характеристики (профиль саморегуляции поведения и уровень программирования поведения по результатам сформированности процессов саморегуляции, прямолинейно-агрессивный тип межличностных отношений, показатели интроверсии и тревожности).

### **Клинико-генеалогические характеристики больных алкогольной зависимостью**

У большинства больных (81,8%) выявлено наличие зависимости от алкоголя у родственников, в 48,8% случаев – у отцов пробандов. В контрольной группе только 24 человека (34,3%) отметили факт злоупотребления алкоголем в семейном анамнезе. В большинстве случаев наследственная отягощенность у больных была отмечена во II поколении. Для установления взаимосвязей между наследственными характеристиками и особенностями клинической картины заболевания был проведен корреляционный анализ. Факт наличия злоупотребления алкоголем у родственников коррелировал с возрастом начала употребления алкогольных напитков ( $r = -0,31$ ), возрастом начала злоупотребления алкоголем у пациента ( $r = -0,39$ ), длительностью ремиссий ( $r = -0,44$ ). Полученные корреляции свидетельствовали о важной роли наследственности в формировании зависимости от алкоголя. Обращал на себя внимание тот факт, что средний возраст пациентов на момент обследования был достоверно ниже у лиц с наследственной отягощенностью по сравнению с таковым показателем у лиц без наследственной отягощенности ( $p = 0,001$ ). У больных алкоголизмом с наследственной отягощенностью на статистически достоверном уровне чаще имели место ранний возраст знакомства с алкоголем ( $p = 0,042$ ), возраст начала злоупотребления алкоголем ( $p = 0,002$ ), нестойкие ремиссии ( $p = 0,01$ ), неоднократные госпитали-

зации в стационар ( $p=0,029$ ). Таким образом, у лиц с наследственным отягощением манифест заболевания характеризовался более ранним началом, а течение алкогольной зависимости было более тяжелым по сравнению с больными без наследственной отягощенности. В группе больных без наследственной отягощенности по алкогольной зависимости отмечалось большее число корреляционных взаимосвязей между особенностями клинической картины и социальными факторами, психологическими характеристиками. Полученные данные свидетельствовали о том, что социальные и психологические факторы в большей мере оказывали влияние на формирование клинической картины больных алкогольной зависимостью без наследственной отягощенности, чем на клинику больных с наследственной отягощенностью.

После установления значимой роли наследственности в формирование АЗ, проведена оценка рекуррентного риска развития алкоголизма в зависимости от числа пораженных родителей. Установлено, что риск появления больного ребенка значительно выше, если алкогольная зависимость встречается у одного из родителей, чем в случае, когда оба родителя здоровы. Полученные данные указали на то, что при наличии детей в семье риск рождения следующего ребёнка с предрасположенностью к алкоголизму тем ниже, чем больше здоровых детей в семье, и тем выше, чем больше больных.

### Характеристика частот аллелей и генотипов генов ФМЭ в исследуемых группах

Распределения частот генотипов полиморфных генов *CYP2E1* C1053T, *CYP2E1* T7632A, *CYP2E1* C9896G, *ALDH2* A357G, *ADH1C* R272G и *ADH4* rs1800759 A/C в контрольной группе соответствовали популяционному равновесию Харди-Вайнберга (РХВ). Статистически значимые отклонения от РХВ ( $p<0,05$ ) установлены по генам *ALDH2* A357G и *ADH4* rs1800759 A/C в группе больных алкогольной зависимостью. Выявленные отклонения были связаны со снижением фактической гетерозиготности в анализируемой выборке.

Алкогольная зависимость ассоциировалась с аллельными вариантами двух полиморфных генов ферментов метаболизма этанола: *ALDH2* A357G и *ADH4* rs1800759 A/C (таблица 1).

Таблица 1

Ассоциации аллелей генов ФМЭ с риском развития алкогольной зависимости (представлены только статистически значимые различия)

Ген	Полиморфизм	Аллели	Число аллелей				(p) <sup>I</sup>
			Больные АЗ (n=121)		Контрольная группа (n=70)		
			N	%	N	%	
<i>ALDH 2</i>	357 A>G	A	196	81,0	131	93,6	<b>0,001*</b>
		G	46	19,0	9	6,4	
<i>ADH 4</i>	rs1800759A>C	A	203	83,9	133	95,0	<b>0,002*</b>
		C	39	16,1	7	5,0	

<sup>I</sup>-уровни значимости p различий частот аллелей между группами ( $p<0,05$ )

Во всех случаях частоты вариантных аллелей генов в группе больных алкогольной зависимостью были выше частот в контрольной группе: для рецессивного аллеля G гена для гена *ALDH2* – OR=3,42; 95% CI 1,55 – 7,22; p=0,001; для рецессивного аллеля C гена *ADH4* – OR=3,65; 95% CI 1,51 – 9,23; p=0,002.

Статистически значимых различий в частотах аллелей других полиморфных генов ФМЭ между контрольной группой и больными АЗ не установлено.

В связи с тем, что анализ частот аллелей генов ФМЭ не даёт полного представления о характере взаимосвязи полиморфизмов с предрасположенностью к алкогольной зависимости, представлялось важным оценить ассоциацию генотипов генов ФМЭ с риском развития заболевания.

В таблице 2 представлены результаты сравнительного анализа частот генотипов ФМЭ между группами больных АЗ и здоровых.

Таблица 2

Распределение генотипов генов ФМЭ у больных АЗ и в контрольной группе (представлены только статистически значимые различия)

Ген	Полиморфизм	Генотипы	Распределение генотипов				$\chi^2$ (p)I
			Больные АЗ (n=121)		Контрольная группа (n=70)		
			N	%	N	%	
<i>ALDH2</i>	357 A>G	AA	85	70,25	63	90,0	<b>8,82*(0,004)</b>
		AG	26	21,49	6	8,57	<b>5,70*(0,02)</b>
		GG	10	8,26	1	1,43	1,38(0,24)
<i>ADH4</i>	rs1800759 A>C	AA	91	75,20	63	90	<b>5,30*(0,02)</b>
		AC	21	17,36	7	10	1,38(0,21)
		CC	9	7,44	0	0	<b>3,93*(0,05)</b>

I -уровни значимости p различий частот генотипов между группами (\*p≤0,05)

В группе больных с алкогольной зависимостью установлены достоверные увеличения частоты гетерозигот 357 A/G гена *ALDH2* (OR=3,56; 95% CI 1,12-11,18) и рецессивных гомозигот C/C гена *ADH4* (OR=1,88; 95% CI 1,02-3,46), что указывало на их ассоциацию с повышенным риском развития АЗ. Также статистически значимые различия в изучаемых выборках наблюдались по дикому генотипу 357AA гена *ALDH2* (OR=0,26; 95% CI 0,10-0,67) и доминантным гомозиготам rs1800759AA гена *ADH4* (OR=0,34; 95% CI 0,13-0,87) в сторону увеличения их частот в контрольной группе, что свидетельствовало об их ассоциации с пониженным риском развития заболевания. Статистически значимых различий в частотах генотипов других полиморфных вариантов генов ФМЭ между группой здоровых индивидов и группой больных алкогольной зависимостью не установлено.

### Оценка влияния генов ФМЭ на клинические параметры и течение алкогольной зависимости

Методом мультиномиальной логистической регрессии нами исследованы влияния полиморфных вариантов генов ФМЭ на клинические симптомы алкогольной зависимости, особенности течения болезни и развитие сопутствующей патологии. Практически все исследуемые нами гены ФМЭ (за исключением *CYP2E1* C9896G) показали ассоциации с клиническими показателями у больных АЗ. Так,

полиморфные варианты гена *CYP2E1* C1053T статистически достоверно ассоциировались с наличием соматических осложнений алкоголизации ( $p=0,008$ ), степенью тяжести абстинентного синдрома ( $p=0,04$ ), формой употребления алкоголя ( $p=0,05$ ). Полиморфизм гена *CYP2E1* T7632A был ассоциирован с длительностью ремиссий ( $p=0,005$ ) и формой употребления алкоголя ( $p=0,05$ ). Установлены ассоциации двух полиморфных генов ФМЭ *ALDH2* A357G и *ADH4* rs1800759A/C с возрастом начала систематического употребления алкоголя ( $p=0,001$  и  $p=0,02$  соответственно) и возрастом начала злоупотребления алкоголем ( $p=0,04$  и  $p=0,01$  соответственно). Стадия заболевания ( $p=0,001$ ), длительность ремиссий ( $p=0,03$ ), степень тяжести абстинентного синдрома ( $p=0,04$ ) также были связаны с носительством полиморфных вариантов гена *ALDH2* A357G. Полиморфизм гена *ADH1C* R272G был ассоциирован с длительностью ремиссии ( $p=0,01$ ) и наличием соматических осложнений ( $p=0,03$ ). Полиморфизм гена *ADH4* rs1800759A/C статистически достоверно был ассоциирован с формой употребления алкоголя ( $p=0,002$ ), степенью тяжести абстинентного синдрома ( $p=0,01$ ).

Сравнительный анализ взаимосвязей клинических характеристик с генами ФМЭ в группах больных с отягощенной наследственностью и без нее выявил на статистически достоверном уровне наибольшее число взаимосвязей полиморфизмов генов ФМЭ с особенностями клинической картины в группе больных, отягощенных по алкоголизму. В этой группе больных установлены взаимосвязи гена *CYP2E1* C1053T со степенью тяжести абстинентного синдрома ( $p=0,002$ ), соматическими осложнениями алкоголизации ( $p=0,01$ ). Полиморфизм гена *ALDH2* A357G на статистически достоверном уровне был ассоциирован с возрастом начала систематического употребления алкоголя ( $p=0,006$ ), стадией алкогольной зависимости ( $p=0,001$ ) и длительностью ремиссий ( $p=0,02$ ), полиморфизм гена *ADH4* rs1800759 A/C – с формой употребления алкоголя ( $p=0,03$ ). Наибольшее число взаимосвязей с клиническими характеристиками установлены с полиморфизмом гена *ADH1C* R272G: с возрастом начала систематического употребления алкоголя ( $p=0,006$ ), степенью тяжести абстинентного синдрома ( $p=0,007$ ), длительностью ремиссий ( $p=0,02$ ) и наличием соматических осложнений алкоголизации ( $p=0,03$ ).

В группе больных без наследственной отягощенности по алкоголизму выявлялись только четыре достоверные взаимосвязи: гена *CYP2E1* T7632A с соматическими осложнениями алкоголизации ( $p=0,04$ ), гена *CYP2E1* C9896G с возрастом начала употребления алкоголя ( $p=0,04$ ), гена *ADH1C* R272G с длительностью ремиссий ( $p=0,001$ ) и формой употребления алкоголя ( $p=0,008$ ).

Таким образом, в группе больных, имеющих наследственную отягощенность по алкогольной зависимости, формирование клинических признаков находилось под большим влиянием генетических факторов, в группе больных без наследственной отягощенности ген-средовых факторов с преобладанием средовых.

### **Анализ характера взаимодействий между генами ФМЭ при алкогольной зависимости**

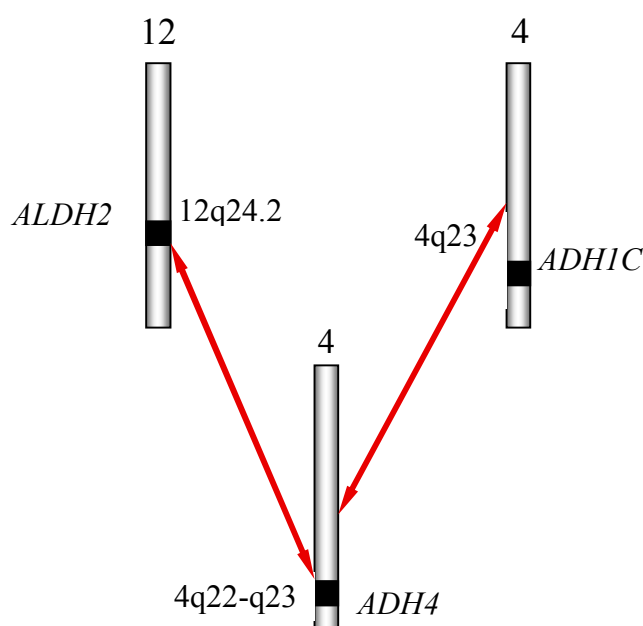
Проведен анализ ассоциаций парных сочетаний генотипов ФМЭ между группами больных АЗ и здоровых. Анализ показал, что различий в частотах

гаплотипов у больных алкогольной зависимостью в сравнении с контрольной группой не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). В обеих группах наиболее частыми гаплотипами гена *CYP2E1* были следующие: 1053C/7632T (79-87%), 1053C/9896C (86-89%) и 7632T/9896C (86-89%).

Следующим этапом работы была оценка величин неравновесия по сцеплению (LD) между полиморфными вариантами гена *CYP2E1* в группе контроля и больных алкогольной зависимостью. Рассчитанные нестандартизированные коэффициенты гаметического неравновесия по сцеплению (D) между полиморфизмами C1053T и T7632A гена *CYP2E1* были следующими:  $D = -0,000583$  ( $p > 0,05$ ) в группе больных АЗ и  $D = +0,010521$  ( $p > 0,05$ ) в группе здоровых индивидуумов. Для пары полиморфизмов C1053T / C9896G гена *CYP2E1* эти показатели составили:  $D = -0,001228$  ( $p > 0,05$ ) в группе больных АЗ и  $D = +0,000863$  ( $p > 0,05$ ) в группе контроля. Наконец, для пары полиморфизмов T7632A / C9896G гена *CYP2E1* коэффициенты неравновесия по сцеплению были равны:  $D = -0,004649$  ( $p > 0,05$ ) в группе больных АЗ и  $D = +0,002247$  ( $p > 0,05$ ) в группе контроля.

Затем мы проанализировали парные коэффициенты гаметических корреляций ( $r_g$ ), рассчитанные для индивидуальных полиморфизмов исследуемых генов в изучаемых выборках. В контрольной группе статистически значимых гаметических корреляций выявлено не было. В группе больных алкогольной зависимостью были установлены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) гаметические корреляции между аллельными вариантами генов *ALDH2* и *ADH1C* ( $r_g = +0,222$ ); *ADH1C* и *ADH4* ( $r_g = +0,201$ ) а также *ALDH2* и *ADH4* ( $r_g = +0,206$ ).

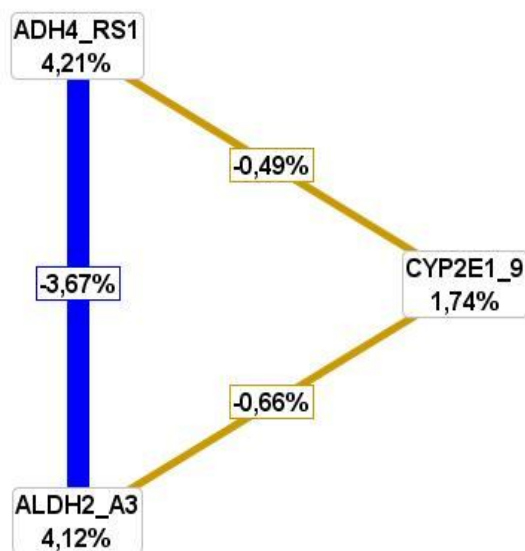
Межлокусные гаметические корреляции полиморфных вариантов генов у больных алкогольной зависимостью схематически изображены на рисунке 1.



Гаметические корреляции у больных алкоголизмом

**Рисунок 1.** Схематическое изображение межлокусных гаметических корреляций полиморфных вариантов генов у больных АЗ (номера хромосом обозначены сверху)

Для оценки межгенных взаимодействий с помощью метода MDR использовался алгоритм всестороннего поиска (Exhaustive search algorithm), который оценивал все возможные комбинации полиморфизмов в отношении риска развития алкогольной зависимости. При анализе общей выборки больных алкогольной зависимостью установлена одна статистически наиболее значимая трехлокусная модель (воспроизводимость - 100%, точность предсказания – 63,7%), включающая взаимодействия генов *CYP2E1* C9896G × *ALDH2* × *ADH4* (p=0,047). Причем, взаимодействие полиморфных генов *ALDH2* и *ADH4* характеризовалось выраженным антагонизмом, в свою очередь взаимодействие каждого из этих полиморфных генов с полиморфизмом *CYP2E1* C9896G можно охарактеризовать как аддитивное (рисунок 2).



Синий цвет – выраженный антагонизм; коричневый цвет – аддитивное взаимодействие.

**Рисунок 2.** Кластерный анализ межгенных взаимодействий полиморфизмов при алкогольной зависимости (программа MDR v1.1.0)

Таким образом, характер распределения генотипов повышенного и пониженного риска при АЗ отличался при различных межлокусных сочетаниях генотипов, свидетельствуя тем самым об эпистатических взаимодействиях изучаемых генов.

### **Прогнозирование риска развития алкогольной зависимости на основе полиморфизма генов-кандидатов и средовых факторов риска заболевания**

Оценка влияния исследуемых ДНК-маркеров на риск развития АЗ осуществлялась методом мультиномиальной и бинарной логистической регрессии, которая позволяла построить статистическую модель для прогнозирования вероятности заболевания. Среди всех оцененных моделей наиболее прогностически ценной в отношении риска развития АЗ была модель, включающая следующие предикторы: 3 полиморфизма генов: *CYP2E1* C9896G (p=0,038), *ALDH2* (p=0,002) и *ADH4* (p=0,002), а также курение, возраст начала употребления алкоголя и индивидуальный профиль саморегуляции поведения личности (по результатам опросника «Стиль саморегуляции поведения»). Примечательно, что в

модель вошли показатели всех изучаемых нами групп: социальные, психологические и генетические.

Параметры логистической регрессионной модели представлены в таблице 3.

Таблица 3

Логистическая регрессионная модель прогнозирования риска возникновения АЗ на основе анализа данных генотипирования полиморфизмов генов ФМЭ и средовых факторов

Независимые (объясняемые) признаки ( $X_i$ ) и их градации	Регрессионные коэффициенты, $b_i$	Уровень значимости (p) для $b_i$
0. Интерцепт (константа)	5,188	-
1. Курение (1, 2)	-0,733	0,00003
2. Возраст начала употребления алкоголя (1, 2, 3, 4)	0,725	0,00002
3. Индивидуальный профиль саморегуляции поведения личности (1, 2)	-3,069	0,00001
4. <i>CYP2E1</i> C9896G (1, 2, 3)	-1,490	0,038
5. <i>ADLH2</i> (1, 2, 3)	-0,746	0,002
6. <i>ADH4</i> (1, 2, 3)	-1,003	0,002
<p><u>Параметры лог-регрессионной модели (n=191):</u>            Уровень значимости модели в целом <math>p=0,000002</math> (<math>\chi^2=94,51</math>; <math>df=6</math>, OR=3,88);            Процент правильной классификации: больные АЗ – 88%, здоровые – 68%.</p>		

Как видно из таблицы 3, уровни значимости коэффициентов регрессии для всех предикторов были менее 0,05, т.е. каждый из них оказывал статистически значимое влияние на риск возникновения АЗ. Величина отношения шансов для представленной регрессионной модели составляла 3,88, показывая, что при увеличении на единицу значения  $i$ -го признака шанс возникновения АЗ увеличивается более чем в 3,5 раза. Указанная модель правильно предсказывала в 88% случаев возникновение АЗ и в 68% случаев правильно классифицировала здоровых.

С целью проверки работоспособности модели нами были обследованы двое пациентов в отношении указанных факторов риска развития алкогольной зависимости.

Пациент А. курит (1). После комплексного исследования был выявлен акцентуированный профиль саморегуляции (1), возраст начала потребления алкоголя с 17-19 лет (3), ген *CYP2E1* C9896G находился в состоянии доминантной гомозиготы (1), ген *ADLH2* находился в состоянии доминантной гомозиготы (1), ген *ADH4* находился в состоянии доминантной гомозиготы (1).

Пациент Б. не курит (2). После комплексного исследования был выявлен гармоничный профиль саморегуляции (2), возраст начала потребления алкоголя с 17-19 лет (3), ген *CYP2E1* C9896G находился в состоянии доминантной гомозиготы (1), ген *ADLH2* находился в состоянии рецессивной гомозиготы (3), ген *ADH4* находился в состоянии доминантной гомозиготы (1).

Подставив эти значения в уравнение регрессии, получим для больного А.:

$$y=5,88+(-0,733 \times 1)+(0,725 \times 3)+(-3,069 \times 1)+(-1,49 \times 1)+(-0,746 \times 1)+(-1,003 \times 1)=1,67$$

$$P=2,72^{1,67}/(1+2,72^{1,67})=0,84$$



Для больного Б.:

$$y=5,88+(-0,733x_2)+(0,725x_3)+(-3,069x_2)+(-1,49x_1)+(-0,746x_3)+(-1,003x_1)=-1,7$$

$$P=2,72^{-1,7}/(1+2,72^{-1,7})=0,15$$

Таким образом, у пациента А. вероятность развития алкогольной зависимости составляет 84%, а у пациента Б. – 15%.

Полученные результаты подтверждают данные о влиянии полиморфных вариантов генов ФМЭ в формировании генетической компоненты предрасположенности к АЗ.

Таким образом, учитывая высокую прогностическую ценность в отношении риска развития АЗ, разработанная модель может использоваться для формирования группы риска развития болезни и проведения лечебно-профилактических мероприятий. Важно отметить, что указанную модель можно использовать как для верификации диагноза АЗ, так и для выявления здоровых, предрасположенных к болезни задолго до ее возникновения.

## ВЫВОДЫ

1. Аллели и генотипы полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма этанола ассоциированы с предрасположенностью к алкогольной зависимостью. В наибольшей степени на риск возникновения заболевания оказывали влияние полиморфные варианты генов *ALDH2* A357G и *ADH4* rs1800759 A/C.

2. В формировании предрасположенности к алкогольной зависимости значительная роль принадлежит взаимодействию между генами ферментов метаболизма этанола. Наиболее патогенетически значимыми в развитии заболевания являются взаимодействия между генами *CYP2E1* C9896G × *ALDH2* A357G × *ADH4* rs1800759 A/C и гаметические корреляции между аллельными вариантами генов *ALDH2* A357G и *ADH1C* R272G; *ADH1C* R272G и *ADH4* rs1800759 A/C, а также *ALDH2* A357G и *ADH4* rs1800759 A/C.

3. На вероятность развития алкогольной зависимости влияют средовые факторы: социальное, семейное положение индивидуума, материальная обеспеченность, образование, условия воспитания в родительской семье, а также психологические особенности больных алкогольной зависимостью: эмоциональная неустойчивость, пассивность, зависимость, неуверенность в себе, выраженная потребность в понимании и сочувствии, поиске признания, неустойчивость самооценки, наличие межличностного и внутрличностного конфликта.

4. В семьях больных алкогольной зависимостью выявлена высокая степень наследственной отягощенности алкоголизмом, особенно среди родственников первой степени родства, оказывающая влияние на возраст манифеста патологии, прогрессивность и тяжесть течения заболевания, интеграцию-дезинтеграцию взаимосвязей между показателями социально-биологического статуса и индивидуально-психологических характеристик с особенностями клинической картины заболевания.

5. Полиморфные варианты генов ферментов метаболизма этанола в совокупности с социальными и индивидуально-психологическими факторами являются прогностически ценными предикторами развития алкогольной зависи-

мости. Наибольшее значение имеет влияние сочетания таких предикторов как полиморфизмы генов *CYP2E1* C9896G, *ALDH2* A357G и *ADH4* rs1800759 A/C, возраст начала употребления алкоголя, курение, индивидуальный профиль саморегуляции поведения личности.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать для внедрения в практику медико-генетических консультаций при выяснении генетических причин формирования алкогольной зависимости проводить у пациентов генетическое тестирование полиморфизма генов ферментов метаболизма этанола *ALDH2* A357G и *ADH4* rs1800759 A/C, которое может также использоваться в качестве скрининг-теста для формирования группы индивидуумов повышенного риска развития заболевания.

2. При медико-генетическом консультировании семей, отягощенных алкогольной зависимостью, с целью оценки вероятности развития болезни рекомендуется использовать приемы математического прогнозирования с учетом полиморфизмов генов *CYP2E1* C9896G, *ALDH2* A357G и *ADH4* rs1800759 A/C, возраста начала употребления алкоголя, курения, индивидуального профиля саморегуляции поведения личности.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кущёва Н.С., **Кущёв Д.В.** Социально-биологический статус больных алкогольной зависимостью / Университетская наука: теория, практика, инновации. Материалы 73-й научной конференции КГМУ и сессии Центрально-Черноземного научного центра РАМН. – Курск, 2008. – Т. I. – С. 430-432.

2. Кущёва Н.С., **Кущёв Д.В.** Некоторые данные о психологическом портрете больных алкогольной зависимостью / Университетская наука: теория, практика, инновации. Материалы 73-й научной конференции КГМУ и сессии Центрально-Черноземного научного центра РАМН. – Курск, 2008. – Т. III. – С. 380-382.

3. **Кущёв Д.В.** Самосознание больных с алкогольной зависимостью / Д.В. Кущёв // Вопросы наркологии. – 2010. – №5. – С. 69-75.

4. Иванов В.П., Трубникова Е.В., Кущёва Н.С., **Кущёв Д.В.** Генетический полиморфизм ферментов метаболизма этанола при алкоголизме и алкогольных психозах / II Международная научная заочная конференция «Научные достижения биологии, химии и медицины в сфере экологии, здоровья и качества жизни человека». – Москва, 2011. – С. 26-29.

5. **Кущёв Д.В.** Рекуррентный риск развития алкогольной зависимости / II Международная научная заочная конференция «Научные достижения биологии, химии и медицины в сфере экологии, здоровья и качества жизни человека». – Москва, 2011. – С. 29-32.

6. **Кущёв Д.В.**, Кущёва Н.С. Особенности индивидуально-личностных свойств больных с алкогольной зависимостью / Академический журнал Западной Сибири. – 2011. – № 3. – С. 30-31.

7. Кущёва Н.С., **Кущёв Д.В.** Изучение роли полиморфизма генов метаболизма этанола в развитии алкогольной зависимости // Академический журнал Западной Сибири. – 2011. – № 3. – С. 31-32.

8. **Кущёв Д.В.**, Кущёва Н.С. Анализ средовых и клинических характеристик у больных алкогольной патологией в зависимости от наследственной отягощенности / Материалы XIII Международной научно-практической конференции «Наука и современность – 2011». – Новосибирск, 2011. – Ч.1. – С. 195-199.

9. Кущёва Н.С., Трубникова Е.В., **Кущёв Д.В.** Ассоциации полиморфизма генов ADH 1C, ADH 4, ALDH 2, CYP 2E1 с риском развития зависимости от алкоголя / Материалы Международной заочной научно-практической конференции «Вопросы современной медицины». – Новосибирск, 2011. – Ч.2. – С. 48-52.

10. Иванов В.П., Никишина В.Б., Кущёва Н.С., **Кущёв Д.В.** Некоторые особенности социально-биологического статуса и психологического портрета пациентов с алкогольной зависимостью I – II стадии // Наркология. – 2011. – №7. – С. 68-73.

11. **Кущёв Д.В.** Изучение роли социально-биологических факторов в формировании алкогольной зависимости / II Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии». – Курск, 2011. – С. 205-206.

12. Кущёва Н.С., Трубникова Е.В., **Кущёв Д.В.** Анализ взаимодействия между генами ферментов метаболизма этанола при алкогольной зависимости / Материалы Международной научно-практической конференции «Современная медицина: тенденции развития». – Новосибирск, 2012. – С. 96-99.

13. Иванов В.П., **Кущёв Д.В.**, Трубникова Е.В., Кущёва Н.С. Генетические аспекты детерминации развития алкогольной зависимости // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия «Медицина, фармация». – 2012. – № 4, выпуск 17/1 . – С.65-70.

14. Иванов В.П., **Кущёв Д.В.** Социально-биологические детерминанты алкогольной зависимости / Международная научно-практическая конференция «Аддикция в современном научном пространстве». – Курск, 2012. – С. 50-54.

15. Иванов В.П., Трубникова Е.В., Кущёва Н.С., **Кущёв Д.В.** Анализ взаимосвязей полиморфизма ферментов метаболизма этанола и особенностей клинической картины алкогольной зависимости / Материалы 77-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежная наука и современность». – Курск, 2012. – С. 97.

16. Иванов В.П., Трубникова Е.В., Кущёва Н.С., **Кущёв Д.В.** Роль полиморфизма ферментов метаболизма этанола в развитии зависимости от алкоголя и алкогольных психозов / Материалы 77-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежная наука и современность». – Курск, 2012. – С. 98.

17. **Кущёв Д.В.**, Кущёва Н.С. Особенности межличностных отношений больных алкоголизмом / Материалы 77-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежная наука и современность». – Курск, 2012. – С. 95-96.

18. Иванов В.П., **Кущёв Д.В.** Связь полиморфизма генов ферментов метаболизма этанола *ALDH2*, *ADH1C*, *ADH4* и *CYP2E1* с риском развития алкогольной зависимости // Медицина и образование в Сибири [Электронный ресурс] : электрон. науч. журн. – 2012. – № 2. – Режим доступа: <http://www.ngmu.ru/cozo/mos>.

19. Иванов В.П., Трубникова Е.В., Кущёва Н.С., **Кущёв Д.В.** Полиморфизм генов ферментов метаболизма этанола *ALDH2*, *ADH1C*, *ADH4* и *CYP2E1* и риск развития алкогольной зависимости в русской популяции Центрально-Черноземного региона. // Наркология. – 2012. – №7. – С. 56-61.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АЗ – алкогольная зависимость

МЭ – метаболизм этанола

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РХВ – равновесие Харди-Вайнберга

ФМЭ – ферменты метаболизма этанола

ADH – алкогольдегидрогеназа

ALDH – альдегиддегидрогеназа

CYP2E1 – цитохром P4502E1

CI – доверительный интервала для отношения шансов

OR – отношение шансов риска

p – стандартная ошибка

$\chi^2$  – квадрат с поправкой Йейтса

**КУЩЁВ Дмитрий Владимирович**

**РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ  
В ФОРМИРОВАНИИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ  
У ЧЕЛОВЕКА**

03.02.07 – генетика

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Лицензия ЛР № 020862 от 30.04.99 г.

Сдано в набор \_\_\_\_\_ г. Подписано в печать \_\_\_\_\_ г.

Формат 30x42 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Rom.

Печать офсетная. Усл. печ. л. 1.

Тираж 100 экз. Заказ № \_\_\_\_\_

Издательство Курского государственного медицинского университета  
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.