

На правах рукописи

КУЩЁВА Надежда Сергеевна

**ОЦЕНКА РОЛИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ
В ФОРМИРОВАНИИ АЛКОГОЛЬНЫХ ПСИХОЗОВ
У ЧЕЛОВЕКА**

03.02.07 – генетика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Белгород – 2013

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Иванов Владимир Петрович, заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕН, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Петрин Александр Николаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры медицинской генетики ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Крикун Евгений Николаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры анатомии и гистологии человека ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства образования и науки Российской Федерации

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2013г. 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» Министерства образования и науки Российской Федерации

Автореферат разослан «___» _____ 2013г.

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

На протяжении последних десятилетий в России распространенность алкогольной зависимости (1,6% от общей численности населения) и связанный с этим рост числа алкогольных психозов остаются стабильно высокими (Дмитриева Т.Б, 2000, 2002; Кошкина Е.А. 2006; Шамов С.А, 2007). По данным ВОЗ, алкогольные психозы (АП) возникают у 10% больных алкоголизмом, а по данным отечественных авторов – до 15%. За последние годы имеется тенденция к увеличению частоты более неблагоприятных вариантов соматоневрологических осложнений, возникающих при алкогольных психозах (Иванец Н.Н., Винникова М.А., 2002; Огурцов П.П., Жиров И.В., 2002). Возрастает число тяжелых и атипичных алкогольных делириев, раннего развития первого делирия (через 3-5 лет со времени начала заболевания), развития алкогольных психозов подростков (Стрелец Н.В., Уткин С.И., 2008). Очевидны рост числа алкогольных психозов у женщин и наибольшая их распространенность у самых трудоспособных групп населения – в возрасте 40 – 59 лет.

Несмотря на большое количество работ, посвященных исследованию этиопатогенетических факторов развития алкоголизма, полученные данные о причинах возникновения, механизмах развития алкогольных психозов по-прежнему остаются неоднозначными. Предполагается, что полиморфизм психозов при алкогольной болезни обусловлен множеством факторов от генетических до личностных и социальных. Отечественными и зарубежными авторами отмечается предрасполагающая роль многочисленных факторов в развитии алкогольных психозов: наследственной предрасположенности, предшествующих тяжелых соматических заболеваний и черепно-мозговых травм, дозе и качеству употребляемого алкоголя, интенсивности и длительности злоупотребления алкоголем и др. (Жислин С.Г., 1965; Андрух Г.П., 1996; Гофман А.Г., 2003; Bogini P. et al, 1997; Erwin W.E. et al, 1998).

Поскольку речь идет о мультифакториальном заболевании, каким является алкогольный психоз, развитие данного патологического состояния определяется целым комплексом генов и аллельных вариантов полиморфных локусов (Бочков Н.П., 2004). Число работ, посвященных анализу ассоциаций ДНК-полиморфных локусов с риском развития алкогольного психоза, в России невелико и, учитывая медико-социальную значимость проблемы, проведение таких исследований является особенно актуальным. Кроме того, отсутствуют данные по молекулярно-генетическому исследованию при алкогольных психозах в совокупности с изучением средовых факторов, оценке их роли и информативности при развитии данной патологии.

Все вышеизложенное определило необходимость комплексного исследования влияния средовых и генетических факторов на предрасположенность к развитию алкогольной зависимости, осложненной алкогольными психозами.

Цель исследования

Исследовать вовлеченность полиморфизмов генов ферментов метаболизма этанола (ФМЭ) в совокупности со средовыми факторами в формиро-

вание предрасположенности к развитию алкогольных психозов и рассмотреть их влияния на клинические проявления заболевания.

Задачи исследования

1. Исследовать ассоциации полиморфизмов генов ферментов метаболизма этанола (*CYP 2E1, ALDH 2, ADH 1C, ADH2, ADH 4*) с риском развития алкогольных психозов.

2. Исследовать связь полиморфизма генов ферментов метаболизма этанола с клиническими проявлениями и особенностями течения алкогольных психозов.

3. Выявить взаимодействия генов ферментов метаболизма этанола и оценить роль межгенных взаимодействий в формировании алкогольных психозов.

4. Изучить социально-биологические характеристики больных, перенесших алкогольные психозы, и их связь с клиническими проявлениями заболевания.

5. Провести клинико-генеалогический анализ наследственной отягощенности алкогольной патологией в семьях больных, перенесших алкогольные психозы, и изучить ее влияние на клинические характеристики заболевания.

6. С учетом изученных средовых факторов и полиморфизмов генов ферментов метаболизма этанола разработать статистическую модель прогнозирования риска развития алкогольных психозов у больных алкоголизмом.

Научная новизна

В рамках настоящей работы впервые в популяции русских жителей Центрально-Черноземного региона РФ проведено комплексное изучение ассоциаций полиморфизма генов ФМЭ (*CYP 2E1, ALDH 2, ADH 1C, ADH2, ADH 4*) с предрасположенностью к алкогольным психозам в совокупности с выявлением социально-биологических факторов риска заболевания. Выявлены взаимосвязи полиморфных генов ферментов метаболизма этанола с клиническими особенностями алкогольных психозов. Впервые исследован характер взаимодействия между полиморфными вариантами генов ФМЭ и изучена их роль в детерминации предрасположенности к алкогольным психозам. Впервые с использованием данных генотипирования полиморфизма генов ферментов метаболизма этанола и средовых характеристик разработана статистическая модель индивидуального прогнозирования риска развития алкоголизма, осложненного алкогольными психозами.

Научно-практическая значимость исследования

Комплексное изучение генетических и средовых факторов делает возможным выделение факторов, являющихся ведущими в формировании алкоголизма, осложненного алкогольными психозами. Результаты проведенной работы могут быть использованы для выявления наследственно обусловленных форм заболевания и лиц, имеющих с генетической точки зрения высокий риск развития алкогольных психозов, и являться перспективными в плане научно обоснованного подхода к профилактике и лечению данной патологии.

В результате исследования разработана статистическая регрессионная модель вероятностного прогнозирования риска развития алкогольного психоза, практическое использование которой дает возможность врачам-генетикам, психиатрам, психиатрам-наркологам своевременно выявлять группу повышенного риска развития алкоголизма и алкогольных психозов, оптимизировать лечебно-профилактические мероприятия.

Данные, полученные в исследовании, могут использоваться 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 *CYP2E1* C1053T, *CYP2E1* T7632A, *ALDH2* A357G, *ALDH2* G487L, *ADH1C* R272G ассоциированы с предрасположенностью к алкогольным психозам и играют важную роль в детерминации клинического течения заболевания.

2. Генетическую основу развития алкогольных психозов составляют сложные взаимосвязи между генами ферментов метаболизма этанола аддитивного и эпистатического характера.

3. Больные, перенесшие алкогольные психозы, отличаются от больных алкоголизмом, не осложненным психозами, рядом особенностей социально-биологических показателей и клинико-генеалогических характеристик, которые в своей совокупности оказывают влияние на манифест и тяжесть течения алкогольных психозов.

4. Полиморфизмы генов *ALDH2* A357G, *ADH2* H47R в совокупности с определенными средовыми факторами, клинико-генеалогическими характеристиками являются прогностически ценными маркерами в оценке вероятности развития алкогольных психозов, что обосновывает возможность использования разработанной статистической регрессионной модели в клинической практике при формировании групп риска развития заболевания.

Внедрение в практику

Результаты, полученные в настоящей работе, внедрены в деятельность Курской областной клинической больницы, лаборатории медицинской генетики кафедры биологии, медицинской генетики и экологии Курского государственного медицинского университета, научно-исследовательской лаборатории «Генетика» Курского государственного университета.

Личный вклад автора

Автором проанализированы отечественные и зарубежные источники по теме исследования, определены цель и задачи работы. Диссертант лично проводил клиническое обследование пациентов, сбор генеалогической информации, принимал непосредственное участие в проведении медико-генетического тестирования, статистической обработке полученных данных и анализе результатов исследования. Автором подготовлены основные

публикации по теме выполненной работы, апробация результатов исследования, написана и оформлена рукопись.

Апробация результатов работы и публикации

Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Школа молодых наркологов и аддиктологов» (Казань, 2009), II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии" (Курск, 2011), II Международной заочной научной конференции «Научные достижения биологии, химии и медицины в сфере экологии, здоровья и качества жизни человека» (Москва, 2011), Международной научно-практической конференции «Вопросы современной медицины» (Новосибирск, 2011), Международной научно-практической конференции «Инновации и современная наука» (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), Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы психологии и психиатрии» (Астрахань, 2013), 5-ой международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы внутренних болезней и полиморбидности» (Белгород, 2013).

По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ, в т.ч. 4 публикаций в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований по медицинским наукам.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из следующих разделов: введение, литературный обзор, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований и их обсуждения, выводы, практические рекомендации, библиографический список и приложения. Материалы диссертации изложены на 138 страницах машинописного текста, содержат 41 таблицу, 3 рисунка и 2 приложения. Библиографический список используемой литературы включает 222 источника, 104 из которых – зарубежные.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика исследованных больных

Материалом для исследования являлась популяционная выборка неродственных индивидов русской национальности, проживавших в Центрально-Черноземном регионе России. С учетом поставленных целей и задач обследовано 243 пациента, страдавших алкоголизмом. Первую группу составили 122 больных алкоголизмом 2 стадии, перенесших алкогольные психозы. В качестве контрольной группы были отобраны 121 человек, страдавший алкогольной зависимостью 1-2 стадии, но не имевший в анамнезе алкогольных психозов. Группы были сопоставимы по полу и по возрасту ($p > 0,05$). Критериями не-включения в обеих группах являлись коморбидная патология алкоголизма с эн-

догенными психическими заболеваниями, тяжелыми органическими поражениями головного мозга, а также сочетанное употребление алкоголя с другими психоактивными веществами. Обследование пациентов проводилось после купирования алкогольного абстинентного синдрома, продуктивной симптоматики, чтобы исключить искажение результатов от собственно похмельных или продуктивных расстройств. Клиническая диагностика алкогольных психозов проводилась с использованием МКБ-10 (рубрики F 10.4, F10.5), Национального руководства по наркологии (Стрелец Н.В., Уткин С.И., 2008).

Молекулярно-генетические методы

С целью проведения молекулярно-генетических исследований у пациентов (n=243) проводился забор венозной крови в сухие пластиковые пробирки объемом 5 мл. с 0,5 мл. МЭДТА (рН=7,8). Выделение геномной ДНК осуществляли из замороженной (-20°C) венозной крови стандартным двухэтапным методом фенольно-хлороформной экстракции (Маниатис Т. и др., 1984). Генотипирование полиморфизмов генов ФМЭ проводилось методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) и рестрикционного анализа по методикам, опубликованным в литературе. Для оценки наследственной компоненты подверженности алкогольным психозам был проведен молекулярно-генетический анализ в выбранной популяции 9 ДНК-маркеров пяти структурных генов, включающих гены основных ферментов метаболизма этанола: цитохрома P450 2E1 (*CYP 2E1* 1053 C>T, *CYP 2E1* 7632 T>A; *CYP 2E1* 9896 C > G), альдегиддегидрогеназы (*ALDH2* 357 A > G, *ALDH2* 487 G>L) и алкогольдегидрогеназы (*ADH1C* 272 R > G, *ADH1C* 350 I>V, *ADH2* 47 H>R и *ADH 4* rs 1800759 A > C).

Статистические методы

Формирование базы данных и статистический анализ осуществлялись с использованием программы «STATISTICA 6.0» (Реброва О.Ю., 2006). Для проверки достоверности различий между совокупностями использовались метод χ^2 с поправкой Йетса, критерий Фишера (Реброва О.Ю., 2006). Уровень значимости принимали $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводился с использованием метода Спирмена. Для прогнозирования исхода заболевания использовался линейно-дискриминантный и регрессионный анализы (Урбах В.Ю., 1975, Реброва О.Ю., 2006).

Для оценки соответствия наблюдаемого распределения ожидаемому, исходя из равновесия Харди-Вайнберга, использовали критерий χ^2 (Вейр Б., 1995). Ассоциации молекулярно-генетических маркеров с предрасположенностью к развитию алкогольных психозов оценивали с помощью таблиц сопряженности 2x2 с расчетом критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность и отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (CI) (Schlesselman J., 1982).

Межгенные взаимодействия изучали посредством сравнительного анализа частот парных комбинаций генотипов между группами и расчета отношения шансов с целью оценки тенденций в накоплении определенных сочетаний генотипов генов ФМЭ у больных АП в отличие от контроля. 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 MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) использовался с целью моделирования межгенных взаимодействий генов ФМЭ при алкогольных психозах (Ritchie M.D. et al, 2003; Ritchie M.D., Motsinger A.A., 2005).

Для оценки влияния полиморфных генов ФМЭ на риск развития АП, клинические симптомы и особенности течения болезни использовался метод логистической регрессии (Hosmer D. W., Lemeshow S., 2000). При оценке уравнений регрессии использовался метод пошагового включения предикторов, который ранжировал признаки в соответствии с их вкладом в модель. В качестве критерия согласия реального распределения наблюдений использовались показатели чувствительности и специфичности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности социально-биологического статуса больных алкогольными психозами

Группу больных алкоголизмом, перенесших алкогольные психозы, составили 122 человека в возрасте 22-66 лет (средний возраст $43,9 \pm 0,98$ года). Распределение по полу составило: 100 (82%) человек – мужчины, 22 (18%) человека – женщины. Среди них 95 (77,9%) пациентов проживали в городе, 22 (18,0%) человека являлись жителями села, 5 (4,1%) человек – лицами без определенного места жительства. По уровню образования выборка больных распределилась следующим образом: 85 (69,7%) больных имели средне-специальное образование, среднее – 28 (23%), высшее – 8 (6,6%) и начальное – 1 (0,8).

Наиболее часто встречались такие особенности социального статуса, как нарушение структуры и функции семьи, профессиональная несостоятельность, материальное неблагополучие. 83 (68%) обследованных больных являлись неработающими – 66 (54,1%) мужчин и 12 (9,8%) женщин, 2 (1,6%) мужчин – инвалидами по соматическому заболеванию, 3 (2,5%) человека – пенсионерами. Остальные были заняты неквалифицированным и нерегулярным трудом. Преобладающее число пациентов имели низкий материальный достаток – 90 (73,8%) человек: 51 (41,8%) человек отмечал свое бедственное и 39 (32,0%) пациентов тяжелое материальное положение. В большинстве случаев выявлены нарушения семейного статуса: 39 (32,0%) пациентов расторгли брак, причиной, как правило, являлось злоупотребление спиртным, лишь половина обследованных – 57 (46,7%) пациентов проживали в семье, 29 (23,8%) человек не имели детей. 46 (37,7%) человек описывали семейную обстановку как неблагополучную, приводя в подтверждение этому конфликты, отсутствие взаимопонимания, поддержки со стороны родственников, связанные со злоупотреблением спиртными напитками.

Обращала на себя внимание значительная роль семейного фактора, связанного с условиями воспитания в родительской семье пациентов. Более чем у половины больных, перенесших алкогольный психоз, установлены

такие особенности семейного воспитания, как условия «ежовых рукавиц» – у 36 человек (29,5%), гипоопека – у 39 человек (32%), отчуждённость от родителей – у 3 человек (2,5%), гиперопека – у 1 человека (9,0%).

Выявлено, что почти у трети пациентов этой группы (38,5 %) отмечались индивидуально-биологические особенности в раннем возрасте до 3 лет (тяжелые соматические заболевания, нейроинфекции, органическая церебральная недостаточность, задержка психомоторного развития, гиперактивность).

В результате линейно-дискриминантного анализа среди социально-биологических характеристик было выделено 3 показателя, наиболее значимых в прогностическом отношении: наличие дефектов воспитания ($p=0,000004$), возраст пациента ($p=0,03$) и его материальное положение ($p=0,04$).

Клинико-генеалогические характеристики больных алкогольными психозами

Всего в группе больных с алкогольными психозами наследственная отягощенность алкоголизмом выявлена у 111 (90,98 %) больных. Преобладала пораженность алкогольной зависимостью преимущественно во II поколении (84,4%) и по линии отца (83,6%). У 34 (27,9%) обследованных выявлено наличие алкогольной зависимости у родственников сразу в трех поколениях. Среди обследованных пациентов с алкогольными психозами 44 (36,1%) человека указали на наличие у родственников I и II поколений осложнений злоупотребления алкоголем: алкогольной болезни печени, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, нарушения сердечного ритма. В семейном анамнезе у 36 (29,5%) пациентов имеются родственники I-II поколений, умершие в результате соматических осложнений алкоголизма. У 18 (14,8%) больных родственники погибли в результате алкоголизации: в драке, в пожаре, в автокатастрофе. Отцы и деды ещё у 16 (13,1%) пациентов страдали алкоголизмом, перенесли алкогольный психоз и совершили суицид в пьяном виде.

Наследственная отягощенность среди больных алкоголизмом, не осложненным алкогольными психозами, была выявлена в 99 (81,82%) случаях. Изучаемые выборки статистически значимо отличались по таким показателям семейного анамнеза, как пораженность алкогольной зависимостью в поколениях, перенесенные алкогольные психозы, соматические осложнения алкоголизма и наличие суицидов у родственников ($p<0,05$). Обращало на себя внимание наличие психических заболеваний в анамнезе: на статистически достоверном уровне ($p<0,05$) чаще они отмечались у родственников больных алкогольными психозами – 21,3% случаев при 9,1% – у родственников больных алкоголизмом, не осложненным психозами.

Проведение линейно-дискриминантного анализа позволило выявить характеристики, которые могли позволить оценить прогноз развития алкогольных психозов: наличие психических заболеваний в анамнезе ($p=0,0001$) и наследственная отягощенность алкоголизмом в I поколении ($p=0,002$).

Анализ ассоциаций аллелей и генотипов полиморфизма генов ферментов метаболизма этанола с развитием алкогольных психозов

Изучение частот генотипов изучаемых генетических маркеров в контрольной группе показало статистически значимое отклонение частот генотипов от РХВ в трех случаях из девяти: *ALDH2* 357 A>G, *ALDH2* 487 G>L и *ADH 4*. Выявленные отклонения были связаны со снижением уровня наблюдаемой гетерозиготности в анализируемой группе. Подобные отклонения обусловлены спецификой контрольной группы, выбранной для настоящего исследования. Отклонение от равновесия по Харди-Вайнбергу в данном случае говорит о накоплении у больных алкоголизмом соответствующих мутантных генотипов, об их участии в формировании заболевания. В группе больных алкоголизмом, осложненным алкогольными психозами, отклонение от равновесия по Харди-Вайнбергу наблюдалось в двух случаях: *ALDH2* 487 G>L и *ADH 4* rs1800759 A>C, которые дублировали отклонения в выборке больных алкоголизмом (контроле). Осуществлялись они также за счет снижения гетерозиготности.

Для выявления ассоциаций аллелей и генотипов полиморфизма генов ферментов метаболизма этанола с развитием алкогольного психоза проведен сравнительный анализ частот аллелей и генотипов между группами.

Во всех случаях частоты вариантных аллелей генов в группе больных с алкогольными психозами были выше частот в группе больных алкоголизмом, не осложненным алкогольными психозами (таблица 1).

Таблица 1

Сравнительный анализ частот аллелей исследуемых полиморфизмов в группах больных алкоголизмом и алкогольными психозами (представлены только статистически значимые различия)

Полиморфизм	Аллели ¹	Распределение частот аллелей				Критерий различий χ^2 (p) ²
		Алкогольные психозы (n=122)		Алкоголизм (n=121)		
		n	%	n	%	
<i>CYP2E1</i>						
1053 C>T	C	215	88,1	226	93,4	4,02 (0,04)*
	T	29	11,9	16	06,6	
<i>ALDH 2</i>						
357 A>G	A	163	66,8	196	81,0	12,67 (0,0004)*
	G	81	33,2	46	19,0	
487 G>L	G	163	66,8	185	76,0	5,19 (0,02)*
	L	81	33,2	58	24,0	
<i>ADH 1C</i>						
272 R>G	R	189	77,5	221	91,3	17,70 (0,00001)*
	G	55	22,5	21	08,7	

¹- вариантные аллели (мутации) представлены в нижних ячейках соответствующих ДНК-маркёров.

²-уровни значимости p различий частот аллелей между группами (*p<0,05)

Частота мутантного аллеля Т гена *CYP2E1* 1053 C>T статистически значимо была выше (OR=0,52; 95% CI 0,28-0,99; p=0,04) у больных алкогольными психозами, чем у больных неосложненным алкоголизмом. Также

отмечено повышение частоты мутантных аллелей G гена *ALDH2* 357 A>G (OR=0,47; 95% CI 0,31 – 0,72; p=0,0004), L гена *ALDH2* 487 G>L (OR=0,63; 95% CI 0,42-0,94; p=0,02) и G гена *ADH1C* 272 R>G (OR=3,06; 95% CI 1,79-5,25; p=0,00001) у больных с алкогольными психозами в сравнении с группой контроля

При сравнительном анализе частот генотипов статистически значимые различия между группами были установлены по 4 полиморфным локусам (таблица 2).

Таблица 2

Распределение частот генотипов полиморфных вариантов генов ФМЭ в группах больных алкоголизмом и алкогольными психозами (представлены только статистически значимые различия)

Полиморфизм	Генотипы ¹	Распределение частот генотипов				Критерий различий χ^2 (p) ²
		Алкогольные психозы (n=122)		Алкоголизм (n=121)		
		n	%	n	%	
<i>CYP 2E1</i>						
1053 C>T	CC	97	79,51	109	90,08	5,26(0,02)*
	CT	21	17,21	11	9,09	3,50(0,06)
	TT	4	3,28	1	0,83	1,81(0,18)
7632 T>A	TT	95	77,87	108	89,25	5,73(0,02)*
	TA	23	18,85	12	9,92	3,93(0,04)*
	AA	4	3,28	1	0,83	1,81(0,18)
<i>ALDH 2</i>						
357 A>G	AA	55	45,08	85	70,25	15,75(0,0001)*
	AG	53	43,44	26	21,49	13,35(0,0003)*
	GG	14	11,48	10	8,26	0,74(0,39)
<i>ADH 1C</i>						
272 R>G	RR	81	66,39	107	88,43	16,85(0,00005)*
	RG	33	27,05	13	10,74	10,52(0,001)*
	GG	8	6,56	1	0,83	5,52(0,02)*

1 -Вариантные генотипы (мутации) представлены в нижних ячейках соответствующих ДНК-маркёров.

2-уровни значимости p различий частот генотипов между группами (*p<0,05, df=1)

Частота гомозигот CC гена *CYP 2E1*1053 C>T у больных алкоголизмом была выше, чем у больных алкогольными психозами (OR=0,43; 95% CI 0,20-0,90; p=0,02). Частота гетерозиготного генотипа TA гена *CYP 2E1* 7632 T>A у больных алкогольными психозами в 2 раза больше, чем у больных неосложненным алкоголизмом (OR=2,11; 95% CI 1-4,46; p=0,04), при этом частота гомозиготного генотипа TT того же гена, напротив, была в этой группе ниже (OR=0,42; 95% CI 0,21-0,87; p=0,02). Выявлено, что гетерозиготный генотип 357 AG гена *ALDH 2* у больных с алкогольными психозами встречался статистически значимо чаще, чем у больных алкоголизмом, не осложненным психозами (OR=2,81; 95% CI 1,6-4,93; p=0,0003). При этом гомозиготный генотип 357 AA гена *ALDH2* преобладал в группе неосложненного психозами алкоголизма (OR=0,35; 95% CI 0,20-0,59; p=0,0001). Также статистически значимые различия между частотами генотипов в

изучаемых группах наблюдались по гену *ADH1C* 272 R>G. У больных с алкогольными психозами частота гетерозигот RG была выше (OR=3,08; 95% CI 1,53-6,21; p=0,001), как и частота рецессивных гомозигот GG (OR=8,42; 95% CI 1,04-68,4; p=0,02), тогда как частота доминантных гомозигот RR, напротив, была ниже, чем у больных неосложненным алкоголизмом (OR=0,26; 95% CI 0,13-0,51; p=0,00005)

Частота различных генотипов существенно различается у больных с семейной отягощенностью алкоголизмом и с отсутствием таковой (И. П. Анохина, 2000), поэтому исследуемые группы были разделены по наличию в анамнезе пациентов наследственной отягощенности зависимостью от алкоголя.

Между выборками больных с алкогольными психозами и алкоголизмом, имевших наследственную отягощенность по алкоголизму, выявлены статистически достоверные различия в случаях двух полиморфизмов генов ФМЭ: *ALDH2* 357 A>G, *ALDH2* 350 I>V. В группе больных, перенесших алкогольные психозы и имевшие наследственную отягощенность, отмечалось накопление гетерозиготных AG генотипов по полиморфизму 357 A>G гена *ALDH2* (OR=2,57; 95% CI 1,35-4,93; p=0,002), гомозиготных генотипов VV по полиморфизму 350 I>V гена *ADH1C* (OR=2,25; 95% CI 1,11-4,54; p=0,02), что говорило об их положительной ассоциации с повышенным риском развития алкогольных психозов. У больных с алкогольными психозами, имевших наследственную отягощенность, отмечено снижение частоты гомозиготного AA генотипа по полиморфизму 357 A>G гена *ALDH2* (OR=0,33; 95% CI 0,19-0,59; p=0,0001).

Между выборками больных с алкогольными психозами и алкоголизмом, не имевших наследственной отягощенности по алкоголизму, выявлены статистически достоверные различия в случаях трех полиморфизмов генов ФМЭ: *ALDH 2* 357 A>G, *ADH1C* 350 I>V и *ADH2* 47 H>R. У больных алкогольными психозами без наследственной отягощенности частота гомозиготного генотипа AA гена *ALDH 2* 357 A>G (OR=0,14; 95% CI 0,03-0,71; p=0,02), гомозиготного генотипа II полиморфизма 350 I>V гена *ADH 1C* (OR=0,06; 95% CI 0,01-0,53; p=0,004) и гетерозиготного генотипа HR полиморфизма 47 H>R гена *ADH2* (OR=0,18; 95% CI 0,04-0,87; p=0,03) были ниже, чем в группе неотягощенного алкоголизма. При этом частота гомозиготного генотипа VV полиморфизма 350 I>V гена *ADH 1C* у больных алкогольными психозами без наследственной отягощенности была выше, чем у больных неосложненным психозами алкоголизмом (OR=5,91; 95%CI 1,74-22,32; p=0,008), что говорило о положительной ассоциации этого полиморфизма с повышенным риском развития алкогольных психозов.

Изучение взаимосвязей генов ферментов метаболизма этанола с клиническими проявлениями алкогольных психозов

При анализе взаимосвязей полиморфных вариантов генов ФМЭ с особенностями клинических проявлений, течения алкоголизма и алкогольных психозов методом мультиномиальной логистической регрессии выявлено, что большинство исследуемых нами полиморфизмов оказывали влияние на клини-

ческую картину заболевания. В группе больных с алкогольными психозами полиморфизм гена *ALDH2* G487L был ассоциирован с ранним возрастом начала злоупотребления алкоголем до 20 лет ($p=0,04$), *ALDH2* 357 A>G – со средней тяжестью абстинентного синдрома ($p=0,03$), формой употребления алкоголя в виде истинных запоев ($p=0,03$), *CYP 2E 1* 9896 C>G – длительностью ремиссий до полугода ($p=0,009$), *CYP 2E1*1053 C>T – с соматическими осложнениями алкоголизации ($p=0,001$). В выборке больных алкоголизмом, не осложненным психозами, также выявлялись взаимосвязи *ALDH2* G487L, *ALDH2* 357 A>G, *CYP 2E1* 9896 C>G с клинической симптоматикой заболевания.

Количество связей между полиморфизмами генов ФМЭ и особенностями клинической картины алкогольных психозов преобладали в группе больных, имеющих наследственную отягощенность, при сравнении с больными алкогольными психозами без наследственной отягощенности. Причем, наибольшее число взаимосвязей выявлено в группе больных алкогольными психозами, имевших наследственную отягощенность по линии матери: длительность ремиссий до 1 месяца ассоциировалась с *CYP 2E1* 7632 T>A ($p=0,008$) и *ADH1C* 350 I>V ($p=0,002$), средняя тяжесть абстинентного синдрома – с *ALDH2* 357 A>G ($p=0,001$), наличие соматических осложнений алкоголизации – с *CYP2E1* 9896 C>G ($p=0,006$), *ALDH2* G487L ($p=0,008$), *ALDH2* G487L ($p=0,71$). Обращает на себя внимание тот факт, что количество перенесенных психозов ассоциировались с геном *ALDH2* 357 A>G в случае наличия отягощенности алкогольной патологией у обеих родителей пациентов ($p=0,04$).

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 межгенных взаимодействий при алкогольных психозах

При изучении межгенных взаимодействий было выявлено, что различий в частотах гаплотипов гена *CYP2E1* *ALDH2* и *ADH1C* у больных алкоголизмом в сравнении с больными алкогольными психозами не наблюдалось ($p>0,05$). В обеих выборках наиболее частыми гаплотипами гена *CYP2E1* были следующие: 1053C/7632T (79-87%), 1053C/9896C (79-86%) и 7632T/9896C (80-86%). В обеих группах наиболее частым гаплотипом гена *ALDH2* был 357A/487G (44-63%), гаплотипами гена *ADH1C* были следующие: 272R/350I (42-55%) и 272G/350I (36-41%).

При оценке величин неравновесия по сцеплению (LD) между генами рассматривались также полиморфизмы генов *CYP2E1*, *ALDH2* и *ADH1C*. Для гена *CYP2E1* в изучаемых группах рассчитанные нестандартизированные коэффициенты гаметического неравновесия по сцеплению (D) между полиморфизмами 1053 C>T и 7632 T>A гена *CYP2E1* были следующими: $D=-0,000583$ ($p>0,05$) в группе больных алкоголизмом и $D=+0,010562$ ($p>0,05$) в группе больных алкогольными психозами. Для пары полиморфизмов 1053 C>T / 9896 C>G гена *CYP2E1* эти показатели составили: $D=-$

0,001228 ($p > 0,05$) в группе больных алкоголизмом и $D = +0,005733$ ($p > 0,05$) в группе больных алкогольными психозами. Для пары полиморфизмов 7632 T>A / 9896 C>G гена *CYP2E1* коэффициенты неравновесия по сцеплению были равны: $D = -0,004649$ ($p > 0,05$) в группе больных алкоголизмом и $D = +0,007118$ ($p > 0,05$) в группе алкогольными психозами. Для гена *ALDH2* в группах больных алкоголизмом и алкогольными психозами рассчитанные нестандартизированные коэффициенты гаметического неравновесия по сцеплению (D) между полиморфизмами 357 A>G и 487 G>L были следующими: $D = +0,017219$ ($p > 0,05$) в группе больных алкоголизмом и $D = +0,000726$ ($p > 0,05$) в группе больных алкогольными психозами. Для пары полиморфизмов 272 R>G и 350 I>V гена *ADH1C* эти показатели составили: $D = +0,014290$ ($p > 0,05$) в группе больных алкоголизмом и $D = -0,006400$ ($p > 0,05$) в группе больных алкогольными психозами.

Анализ парных коэффициентов гаметических корреляций (r_g) показал, что в группе больных алкоголизмом были установлены статистически значимые ($p < 0,05$) гаметические корреляции между следующими аллельными вариантами исследуемых генов: *ALDH2* 357 A>G и *ADH1C* 272 R>G ($r_g = +0,222$), *ALDH2* 357 A>G и *ADH4* rs1800759 A>C ($r_g = +0,206$), *ADH1C* 272 R>G и *ADH4* rs1800759 A>C ($r_g = +0,201$). В группе больных алкогольными психозами была установлена статистически значимая ($p < 0,05$) гаметическая корреляция между аллельными вариантами генов *CYP2E1* 9896 C>G и *ALDH2* 357 A>G ($r_g = +0,306$) (рисунок 1).

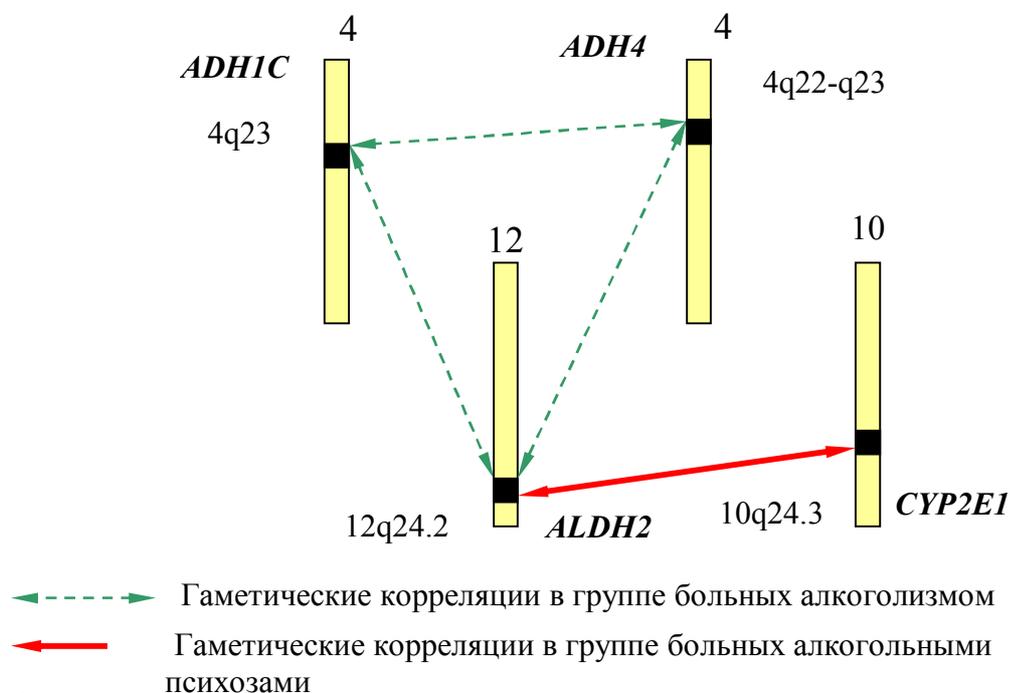
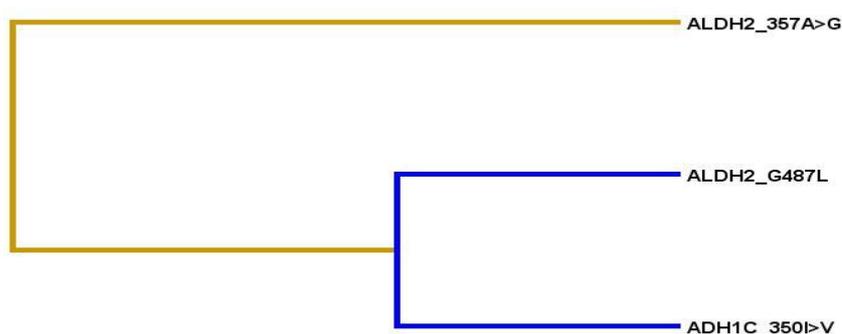


Рисунок 1
Межлокусные гаметические корреляции полиморфных вариантов генов в группах больных алкоголизмом и алкогольными психозами

Из рисунка 1 видно, что картина межлокусных гаметических корреляций полиморфных вариантов генов существенно различалась в исследуемых группах.

При изучении межгенных взаимодействий методом MDR в группе больных с алкогольными психозами установлена одна статистически наиболее значимая трехлокусная модель межгенных взаимодействий *ALDH2* 357A>G, *ALDH2* G487L и *ADH1C* 350 I>V ($p=0,03$), характеризующая воспроизводимостью 90% и точностью предсказания 62,6%. *ALDH2* 357A>G × *ALDH2* G487L × *ADH1C* 350 I>V при алкогольных психозах. Причем взаимодействие полиморфных генов *ALDH2* G487L и *ADH1C* 350 I>V характеризовалось выраженным антагонизмом, который дополнялся аддитивным эффектом полиморфизма гена *ALDH2* 357A>G (рисунок 2).



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

Рисунок 2

Кластерный анализ межгенных взаимодействий полиморфизмов при алкогольных психозах

Влияние остальных изучаемых полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма этанола на риск развития алкогольного психоза было независимым от эффектов данных генов.

Таким образом, характер распределения генотипов повышенного и пониженного риска развития алкогольных психозов отличался при различных межлокусных сочетаниях генотипов, свидетельствуя тем самым об эпистатических взаимодействиях генов ФМЭ.

Оценка вероятности развития алкогольных психозов

С использованием метода пошагового включения предикторов и расчета отношения правдоподобия в логистической регрессии были оценены все возможные сочетания полиморфизмов генов ФМЭ, средовых факторов и особенностей клинических характеристик с целью поиска наилучшей статистической модели, предсказывающей риск развития алкогольных психозов. Наиболее прогностически ценной ($p=0,000003$) в отношении риска развития алкогольных психозов была модель, включающая предикторы: два полиморфизма генов ФМЭ – *ALDH2* A357G и *ADH2* H47R, наличие психических заболеваний в анамнезе и наличие дефектов семейного воспи-

тания, а также клинические характеристики – тяжесть абстинентного синдрома, длительность ремиссий. В таблице 3 представлены параметры логистической регрессионной модели.

Таблица 3

**Лог-регрессионная модель прогнозирования риска развития
алкогольных психозов**

Независимые (объясняемые) признаки (X_i) и их градации	Регрессионные коэффициенты, b_i	Уровень значимости (p^*) для b_i
0. Интерцепт (константа)	-1,75	-
1. <i>ALDH2</i> A357G (1, 2, 3)	1	0,00083
2. Тяжесть абстинентного синдрома (1,2,3,4)	0,840345	0,0002
3. <i>ADH2</i> H47R (1, 2, 3)	0,007434	0,043
4. Дефекты семейного воспитания (1, 2)	-0,076705	0,016
5. Длительность ремиссии (1,2,3,4,5)	-0,147629	0,0019
6. Наличие психических заболеваний у родственников (1,2)	-1,87119	0,00002

Параметры лог-регрессионной модели (n=232):
 Уровень значимости модели в целом $p=0,000003$ ($\chi^2=160,83$; $df=6$, OR=2,51);
 Процент правильной классификации:
 алкогольные психозы – 72%, алкоголизм без психозов – 57%.

* статистическая значимость при $p < 0,05$

Величина отношения шансов для представленной регрессионной модели составляла 2,51, показывая, что при увеличении на единицу значения i -го признака шанс развития алкогольных психозов увеличивается более, чем в 2,5 раза. Разработанная модель правильно предсказывала в 72% случаев развитие алкогольных психозов и в 57% случаев – отсутствие алкогольных психозов. Учитывая высокую прогностическую ценность в отношении риска развития АП, разработанная модель может использоваться для формирования среди больных алкоголизмом группы риска развития этих заболеваний.

ВЫВОДЫ

1. Полиморфные варианты генов ферментов метаболизма этанола ассоциированы с предрасположенностью к развитию алкогольного психоза и оказывают влияния на манифест и клинические проявления заболевания.

2. Повышенный риск развития алкогольных психозов ассоциирован с аллелем G гена *ADH1C* 272 R>G, а также генотипом AG гена *ALDH2* 357 A>G (OR=2,81; 95% CI 1,6-4,93; $p=0,0003$), генотипом TA гена *CYP 2E1* 7632 T>A (OR=2,11; 95% CI 1-4,46; $p=0,04$), генотипами RG (OR=3,08; 95% CI 1,53-6,21; $p=0,001$) и GG (OR=8,42; 95% CI 1,04-68,4; $p=0,02$) гена *ADH1C* 272 R>G.

3. С повышенным риском развития алкогольных психозов у больных с наследственной отягощенностью были ассоциированы генотип AG гена *ALDH2* 357 A>G (OR=2,57; 95% CI 1,35-4,93; $p=0,002$), генотип VV гена *ADH1C* 350 I>V (OR=2,25; 95% CI 1,11-4,54; $p=0,02$), у больных без отяго-

щенного семейного анамнеза – генотип VV гена *ADH1C* 350 I>V (OR=5,91; 95%CI 1,74-22,32; p=0,008).

4. Протективными факторами развития алкогольных психозов являлись генотип AA полиморфизма 357 A>G гена *ALDH2* (OR=0,33; 95% CI 0,19-0,59; p=0,0001) у больных с наследственной отягощенностью и генотипами AA гена *ALDH 2* 357 A>G (OR=0,14; 95% CI 0,03-0,71; p=0,02), II полиморфизма 350 I>V гена *ADH 1C* (OR=0,06; 95% CI 0,01-0,53; p=0,004) и HR полиморфизма 47 H>R гена *ADH2* (OR=0,18; 95% CI 0,04-0,87; p=0,03) у больных алкогольными психозами без наследственной отягощенности.

5. Установлены наиболее патогенетически важные взаимодействия между генами *CYP2E1* C9896G × *ALDH2* A357G × *ADH4* rs1800759 A/C (p=0,03) и гаметическая корреляция (p<0,05) между аллельными вариантами генов *CYP2E1* 9896 C>G и *ALDH2* 357 A>G (rg=+0,306), играющими важную роль в развитии алкогольных психозов.

6. Наследственными детерминантами развития алкогольных психозов являются преобладание пораженности алкогольной зависимостью преимущественно во II поколении и по линии отца, наличие в анамнезе у родственников перенесенных алкогольных психозов, соматических осложнений алкоголизма с летальным исходом, суицидов и психических заболеваний.

7. Полиморфные варианты генов ферментов метаболизма этанола *ALDH2* A357G и *ADH2* H47R в совокупности с такими факторами, как наличие психических заболеваний в анамнезе, наличие дефектов семейного воспитания, клиническими характеристиками (тяжесть абстинентного синдрома, длительность ремиссий) являются прогностически ценными предикторами, увеличивающими риск возникновения алкогольных психозов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью оценки риска развития алкогольного психоза рекомендуется для внедрения в практику медико-генетического консультирования проведение молекулярно-генетического тестирования генов ФМЭ: *CYP 2E1* 7632 T>A, *ALDH2* 357 A>G, *ADH1C* 272 R>G, *ADH1C* 350 I>V и *ADH2* 47 H>R.

2. При медико-генетическом консультировании семей с наследственной отягощенностью по алкоголизму с целью оценки вероятности развития АП рекомендуется использовать приемы математического прогнозирования и учитывать комплекс диагностически ценных признаков, установленных в ходе логистического регрессионного анализа: два полиморфизма генов ФМЭ – *ALDH2* A357G и *ADH2* H47R, наличие психических заболеваний в анамнезе и наличие дефектов семейного воспитания, а также клинические характеристики – тяжесть абстинентного синдрома, длительность ремиссий.

3. В практической деятельности врачей-наркологов дополнительно к комплексу клинического и лабораторно-инструментального обследования пациентов представляется целесообразным включение тестирования полиморфизма генов ФМЭ с целью выявления предрасположенности к заболеванию и разра-

ботки индивидуальных лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития алкогольных психозов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Кущёва, Н.С.** Социально-биологические, клинические и психологические особенности больных алкоголизмом, перенесших алкогольные психозы / Н.С. Кущёва., Д.В. Кущёв // Школа молодых наркологов и аддиктологов регионов России: материалы II всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Казань, 7-9 декабря 2009 г. / Казан. гос. мед. ун-т [и др.] ; под ред. В.Д.Менделевича. – Казань, 2009 – С.102-105.

2. **Кущёва, Н.С.** Личностные и средовые факторы, участвующие в проявлении алкогольных психозов / Н.С.Кущёва // Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии: II всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Курск, 17-19 мая 2010 г. : сб. материалов / КГМУ, адм. Курск. обл., Рос. акад. естеств. наук [и др.] ; [отв. ред. В. П. Иванов]. – Курск, 2011. – С. 203-204.

3. Генетический полиморфизм ферментов метаболизма этанола при алкоголизме и алкогольных психозах / В.П. Иванов, Е.В. Трубникова, **Н.С. Кущёва**, Д.В. Кущёв // Научные достижения биологии, химии и медицины в сфере экологии, здоровья и качества жизни человека : II международная научная заочная конференция, Москва, 11 ноября 2011г./ ИНГН – Москва, 2011. – С. 26-29.

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

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

6. **Кущёва, Н.С.** Генетические факторы развития алкогольных психозов / Н.С. Кущёва, Е.В. Трубникова, Д.В. Кущёв // Материалы Международной научно-практической конференции «Инновации и современная наука». – Новосибирск, 2011. – С. 125-129.

7. **Кущёва, Н.С.** Социально-биологические, клинические и психологические особенности больных алкоголизмом с психотическими расстройствами / Н.С. Кущёва // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – №3. – С. 49-52.

8. Роль полиморфизма ферментов метаболизма этанола в развитии зависимости от алкоголя и алкогольных психозов / В.П. Иванов, Е.В. Трубникова, **Н.С. Кущёва**, Д.В. Кущёв // Молодежная наука и современность : материалы 77-й всерос. науч. конф. студентов и молодых ученых, Курск, 19-20 апр. 2011 г. : в 3-х ч. / Центр.-Чернозем. науч. центр РАМН ; Курск. гос. мед. ун-т [и др.] ; ред. кол.: В. А. Лазаренко [и др.]. – Курск, 2012. – Ч. 1. – С. 98.

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

10. **Кущёва, Н.С.** Некоторые клинические, психологические и генетические аспекты развития алкогольной зависимости, осложненной психозами / В.П.Иванов, Н.С.Кущёва // Аддикция в современном научном пространстве : материалы междунар. науч.-практ. конф., Курск, 12-13 апреля / Курск. гос. мед. ун-т [и др.] ; под ред. В.Б. Никишиной. – Курск, 2012. – С. 60-64.

11. **Кущёва, Н.С.** Оценка влияния генов ферментов метаболизма этанола на клинические проявления алкогольных психозов / Н.С. Кущёва // Актуальные вопросы внутренних болезней и полиморбидности: материалы 5-ой междунар. науч.-практ. конф., Белгород, 19 апреля 2013 г. / НИУ БелГУ ; под ред. О. А. Ефремовой. – Белгород, 2013. – С. 71-72.

12. **Кущёва, Н.С.** Анализ клинических детерминант развития алкогольных психозов / Н.С. Кущёва // Актуальные вопросы внутренних болезней и полиморбидности: материалы 5-ой междунар. науч.-практ. конф., Белгород, 19 апреля 2013 г. / НИУ БелГУ ; под ред. О. А. Ефремовой. – Белгород, 2013. – С. 69-70.

13. **Кущёва, Н.С.** Изучение полиморфизма генов ферментов метаболизма этанола при алкогольных психозах с учетом наследственной отягощенности / В.П. Иванов, Н.С. Кущёва // Актуальные вопросы внутренних болезней и полиморбидности: материалы 5-ой междунар. науч.-практ. конф., Белгород, 19 апреля 2013 г. / НИУ БелГУ ; под ред. О. А. Ефремовой. – Белгород, 2013. – С. 46-47.

14. **Кущёва, Н.С.** Ассоциации полиморфизма гена *CYP 2E1* с предрасположенностью к развитию алкогольных психозов / Н.С. Кущёва // Актуальные проблемы психологии и психиатрии: материалы всеросс. науч.-практ. конф., Астрахань, 26-27 апреля 2013 г. : сб. материалов / АГТУ – Астрахань, 2013. – С. 109-112.

15. **Кущёва, Н.С.** Анализ наследственных механизмов развития алкогольных психозов / Н.С. Кущёва // Актуальные проблемы психологии и психиатрии : материалы всеросс. науч.-практ. конф., Астрахань, 26-27 апреля 2013 г. : сб. материалов / АГТУ – Астрахань, 2013. – С. 112-115.

16. **Кущёва, Н.С.** Влияние полиморфизма генов ферментов метаболизма этанола на риск развития алкогольных психозов / В.П. Иванов, **Н.С. Кущёва** // Наркология. – 2013. – №8. – С.51-54.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АП – алкогольные психозы
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РХВ – равновесие Харди-Вайнберга
- ФМЭ – ферменты метаболизма этанола
- ADH – алкогольдегидрогеназа
- ALDH – альдегиддегидрогеназа

CYP2E1– цитохром P4502E1