

в частности, в Голландии для генов гамма-фибриногена (*FGG*) и *FGA*, где получили ассоциацию ГИ с определенным гаплотипом аллелей этих двух генов, но не с их отдельными аллелями [3]. Эти результаты в принципе соответствуют нашим данным об ассоциации сочетания *FGB*-249C; *FGA*4266G; *TPA*-7351C, несущего аллели генов *FGB* и *FGA*, с разным типом гематомы. При исследовании в Турции показали ассоциацию ГИ с носительством сочетания аллелей двух полиморфных участков в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), но не с отдельными аллелями этих участков [12]. Однако в этих исследованиях в основном рассматривают сочетания аллелей и генотипов не более двух генов, возможно, из-за недостаточной распространенности доступных способов статистического анализа. Насколько нам известно, в России подобных исследований не проводили.

Наше исследование проведено для якутов, проживающих в Республике Саха (Якутия). Якуты представляют собой генетически изолированную популяцию, которая отвечает многим требованиям, предъявляемым при проведении молекулярно-генетических исследований, что обеспечивает адекватные условия для выявления генетической предрасположенности к заболеваниям. Кроме того, использование программного обеспечения «APSampler» для анализа ассоциации с заболеванием как отдельных аллелей, так и сочетаний аллелей и генотипов нескольких генов, значительно повышает эффективность проводимого

анализа. Комплексный анализ позволил выявить на сравнительно небольшой выборке индивидов ассоциацию ГИ с носительством аллелей и генотипов гена *FGA*, а также связь сочетания аллелей генов *FGA*, *FGB* и *TPA* с типом гематомы у больных ГИ. Тем не менее относительно невысокая статистическая значимость полученных результатов говорит о желательности валидации полученных результатов для расширенной группы больных и контрольной группы.

Заключение

Впервые для якутской популяции проведен анализ вклада аллелей генов, кодирующих компоненты системы гемостаза - *FGA*, *FGB* и *TPA*, в генетическую предрасположенность к ГИ и в особенности его клинического течения. Выявлена ассоциация ГИ с носительством аллелей и генотипов гена *FGA*, а также связь сочетания трех аллелей генов *FGA*, *FGB* и *TPA* с типом гематомы у больных ГИ.

Литература

1. Banerjee I., Gupta V., Ahmed T. et al. Inflammatory system gene polymorphism and the risk of stroke: a case-control study in an Indian population // *Brain Res Bull.* - 2008. - Vol. 75. - P. 158-165.
2. Carter A.M., Catto A.J., Grant P.J.: Association of the alpha-fibrinogen Thr312Ala polymorphism with poststroke mortality in subjects with atrial fibrillation // *Circulation.* - 1999. - Vol. 99. - P. 2423-2426.
3. Cheung E.Y., Bos M.J., Leebeek F.W. et al. Variation in fibrinogen *FGG* and *FGA* genes and risk of stroke: the Rotterdam Study // *Thromb Haemost.* 2008. - Vol. 100. - P. 308-313.
4. Cho K.H., Kim B.C., Kim M.K. et al. No association of factor XIII Val34Leu polymorphism with primary intracerebral hemorrhage and healthy controls in Korean population // *J Korean Med Sci.* 2002. - Vol. 17. - P. 249-53.
5. Corral J., Iniesta J.A., González-Conejero R. et al. Factor XIII Val34Leu polymorphism in primary intracerebral haemorrhage // *Hematol J.* 2000. - Vol. 1. - P. 269-273.
6. Favorov A.V., Andreewski T.V., Sudomoina M.A. et al // A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans // *Genetics.* 2005. - Vol. 171. - P. 2113-2121.
7. Greisenegger S., Weber M., Funk M. et al. Polymorphisms in the coagulation factor VII gene and risk of primary intracerebral hemorrhage // *Eur J Neurol.* 2007. - Vol. 14. - P. 1098-1101.
8. Jannes J., Hamilton-Bruce M.A., Pilotto L. et al. Tissue plasminogen activator -7351C/T enhancer polymorphism is a risk factor for lacunar stroke // *Stroke.* 2004. - Vol. 35. - P. 1090-1094.
9. Liu X.N., Song L., Wang D.W. et al. Correlation of thrombospondin-1 G1678A polymorphism to stroke: a study in Chinese population // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2004. - Vol. 84. - P. 1959-1962.
10. Peck G., Smeeth L., Whittaker J. et al. The genetics of primary haemorrhagic stroke, subarachnoid haemorrhage and ruptured intracranial aneurysms in adults // *PLoS ONE.* 2008. - Vol. 3. - P. e3691.
11. Rost N.S., Greenberg S.M., Rosand J. et al. The Genetic Architecture of Intracerebral Hemorrhage // *Stroke.* - 2008. - Vol. 39. - P. 2166-2173.
12. Szazi A., Ergul E., Tuncer N. et al. Methylene tetrahydrofolate reductase gene polymorphisms are associated with ischemic and hemorrhagic stroke: Dual effect of *MTHFR* polymorphisms C677T and A1298C // *Brain Res Bull.* 2006. - Vol. 71. - P. 45-50.
13. van 't Hooft F.M., von Bahr S.J., Silveira A. et al. Two common, functional polymorphisms in the promoter region of the beta-fibrinogen gene contribute to regulation of plasma fibrinogen concentration // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999. - Vol. 19. - P. 3063-3070.
14. Wang Q., Ding H., Tang J.R. et al. C-reactive protein polymorphisms and genetic susceptibility to ischemic stroke and hemorrhagic stroke in the Chinese Han population // *Acta Pharmacol Sin.* 2009. - Vol. 30. - P. 291-298.
15. Xue H., Wang H., Song X. et al. Phosphodiesterase 4D gene polymorphism is associated with ischaemic and haemorrhagic stroke // *Clin Sci (Lond).* 2009. - Vol. 116. - P. 335-340.
16. Yamada Y., Metoki N., Yoshida H. et al. Genetic factors for ischemic and hemorrhagic stroke in Japanese individuals // *Stroke.* 2008. - Vol. 39. - P.

А.В. Казанцева, Г.Г. Фасхутдинова, С.С. Куличкин, Э.К. Хуснутдинова РОЛЬ ПОЛИМОРФНОГО VNTR ЛОКУСА В ГЕНЕ *DRD4* В РАЗВИТИИ АЛКОГОЛЬНОЙ И НАРКОТИЧЕСКОЙ ЗАВИСИМОСТИ И ФОРМИРОВАНИИ ЛИЧНОСТНЫХ ЧЕРТ У ЗДОРОВЫХ ИНДИВИДОВ

УДК 575.162, 575.167, 57.026,
57.024, 57.022

Известно, что черты личности, характеризующие социабельность, являются промежуточными фенотипами при развитии аддитивных расстройств. С целью выявления маркеров риска развития алкоголизма и опийной наркомании у татар, русских, башкир, якутов, эвенков по этнической принадлежности был проведен анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного VNTR локуса в промоторном регионе гена *DRD4* между пациентами и здоровыми донорами. Выявлено, что маркером повышенного риска развития опийной наркомании у татар является аллель *DRD4**S, а алкоголизма у татар и русских - генотип *DRD4**S/*S и аллель *DRD4**S. Однофакторный дисперсионный анализ, проведенный с учетом половой и этнической принадлежности у здоровых индивидов, прошедших психологическое тестирование, показал ассоциацию аллеля *DRD4**S с повышенной «экстраверсией» у мужчин татар и с «настойчивостью» у русских мужчин. Полученные результаты свидетельствуют о взаимосвязи пониженной дофаминергической активности с риском развития аддитивных расстройств, повышенной «экстраверсией» и пониженной «настойчивостью».

Ключевые слова: дофаминергическая система, алкоголизм, наркомания, черты личности, полиморфный локус, анализ ассоциаций.

Sociability-related personality traits are assumed to be intermediate phenotypes predisposing to addiction. In order to reveal alcoholism and opiate addiction risk markers we conducted comparative analysis of allele and genotype distribution of VNTR loci in promoter region of *DRD4* gene between patients of Tatar, Russian, Bashkir, Yakut, Evenk ethnicity and matched controls. *DRD4* S-allele was revealed to be the risk marker for opiate addiction in Tatar male, while both *DRD4* S/S-genotype and *DRD4* S-allele were demonstrated to be the risk markers for alcoholism

КАЗАНЦЕВА Анастасия Валерьевна – м.н.с. Института биохимии и генетики УНЦ РАН, e-mail: kazantsa@mail.ru; **ФАСХУТДИНОВА Гульназ Габдулахатовна** – аспирант Института биохимии и генетики УНЦ РАН, faskhutdinova@gmail.com; ekkh@anrb.ru; **КУЛИЧКИН Степан Степанович** – м.н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН, e-mail: kulichkin_stepan@mail.ru; **ХУСНУТДИНОВА Эльза Камилевна** – д.б.н., проф., зав. отделом Института биохимии и генетики УНЦ РАН.

in Tatar and Russian males. As a result of analysis of variance considering gender and ethnical differences and performed in healthy individuals subjected to personality traits assessment, *STAT*istically significant increase in Extraversion in Tatar male and in Persistence in Russian male *DRD4* S-allele carriers was observed. Revealed findings point to the presence of positive correlation between decreased dopaminergic activity and higher risk of alcohol and opiate addiction, increase in Extraversion and decrease in Persistence.

Keywords: dopaminergic system, alcoholism, addiction, personality traits, polymorphic locus.

Введение

Согласно мировой статистике, аддиктивные расстройства, промежуточными фенотипами которых являются определенные черты личности [10], входят в первую десятку причин смертности и представляют важную социальную проблему в большинстве развитых стран. Согласно результатам близнецовых исследований, конкордантность по алкоголизму достаточно высока как у монозиготных (до 70%), так и дизиготных (40–45%) близнецов [1], а показатели наследуемости для черт темперамента составляют 40–60% [11]. Известно, что экспрессия генов, вовлеченных в развитие этих мультифакториальных признаков, варьирует в процессе индивидуального развития индивида и находится под влиянием факторов окружающей среды [11]. Изучение генов дофаминергической системы, вовлеченной в функционирование системы подкрепления мозга, являющейся фокусом действия нейрофизиологических механизмов положительного подкрепления психоактивных веществ (ПАВ), представляет особый интерес [1].

Важную роль в дофаминергической нейротрансмиссии играет рецептор D4 дофамина (*DRD4*), который экспрессируется в отделах мозга, ответственных за регуляцию памяти, эмоций и когнитивной деятельности [20]. Ряд работ свидетельствует о том, что мыши-нокауты по гену *DRD4* характеризуются снижением исследовательской активности [9] и чувствительностью к ПАВ [15]. Полиморфный локус, представляющий дубликацию участка 120 п.н. в промоторном регионе (5'-UTR) гена *DRD4* (11p15.5) (1,24 кб от иницирующего кодона), содержит сайты связывания нескольких транскрипционных факторов [20], следовательно, влияет на экспрессию гена: в экспериментах на клеточных линиях было отмечено уменьшение экспрессии гена в ряду: 1 повтор>2повтора>4 повтора в *VNTR* локусе [3, 13]. Результаты исследований, вовлекающих *VNTR* локус в 5'-UTR гена *DRD4*, свидетельствуют об ассоциации генотипа *DRD4**S/*S с повышенным «поиском новизны» [4], с развитием расстройства дефицита внимания и гиперактивности (ADHD) (которое, как и аддиктивная зависимость, характеризуется повышенным стремлением к новым впечатлениям) [3], а гаплотипа гена *DRD4* - с метам-

фенаминовой зависимостью [2]. Существуют и противоположные данные [13, 22]. Противоречивость опубликованных результатов обусловлена влиянием множества факторов, включающих гендерные, возрастные, этнические различия, а также различия в факторах окружающей среды. Поэтому важным аспектом при проведении такого рода исследований является учет этнической и половой принадлежности исследуемых индивидов.

Целью настоящей работы являлась оценка распределения частот генотипов и аллелей *VNTR* локуса в промоторном регионе (5'-UTR) гена *DRD4* у татар, русских, башкир, якутов, эвенков по этнической принадлежности и анализу ассоциаций этого маркера с алкоголизмом, опийной наркоманией и чертами личности у здоровых индивидов в данных этнических группах.

Материалы и методы исследования

В исследовании по выявлению генетической предрасположенности к аддиктивным расстройствам приняли участие 302 мужчины (113 русских, 91 татарин, 98 башкир) (средний возраст: 40,8±11,0) с диагнозом острый алкогольный психоз; 168 мужчин (93 русских, 75 татар) (средний возраст: 22,9±4,0 лет) с установленным клиническим диагнозом опийная наркомания, находившихся на стационарном лечении в Республиканском наркологическом диспансере № 1 МЗ РБ; 106 якутов и 34 эвенка (средний возраст: 43,4±13,4) с диагнозом алкоголизм 2-й стадии, находившиеся на стационарном лечении в Якутском республиканском наркологическом диспансере. Диагноз был поставлен в соответствии с Международной классификацией болезней десятого пересмотра (МКБ-10, 1994). Контрольную группу составили 425 чел. (114 русских, 99 татар, 72 башкира, 93 якута и 47 эвенков), соответствующих по полу и возрасту группе больных, не состоявших на учете у психиатра и нарколога и отрицавших злоупотребление ПАВ. Психологическое тестирование по методикам Айзенка (EPI) и Клонинджера (TCI-125) [6] было проведено у 652 психически здоровых индивидов из Башкортостана в возрасте 17–26 лет (средний возраст: 19,53±2,24 лет). Все лица были проинформированы о характере проводимого научного исследования и дали пись-

менное согласие на забор крови.

ДНК была выделена из периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Реакционную смесь для амплификации, состоящую из 0,1–1 мкг геномной ДНК, 10 пмоль каждого олигопраймера, 250 мкМ dNTP, 0,05 ед. Taq-полимеразы, помещали в 15 мкл однократного буфера для ПЦР («Силекс», Москва). *VNTR* локус в гене *DRD4* выявляли при помощи ПЦР с использованием олигонуклеотидных праймеров 5'-GAAGCTCTAAGCCGACCAGAG-3' и 5'-GTGAGCCTCACACAGGACAAG-3'. Условия ПЦР были следующими: 94°C – 3 мин, 35 циклов: (94°C – 30 секунд (с), 60°C – 30 с, 72°C – 1 мин), 72°C – 3 мин. ПЦР продукты анализировались электрофоретически в 7% полиакриламидном геле с визуализацией ДНК в ультрафиолетовом свете. При этом выявлялись аллель *DRD4**S (274 п.н.) и аллель *DRD4**L (394 п.н.).

Для сравнения распределения частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфных ДНК-локусов в двух этнических группах была использована компьютерная программа RxC (Rows x Columns) на основе алгоритма, описанного Roff и Bentzen [19]. Вычисление показателей χ^2 для бинарных данных проводили с использованием интерактивной таблицы сопряженности 2×2 с вычислением статистик связи OR (odds ratio), а также их доверительных интервалов (с поправкой Изйтса на непрерывность) (<http://www.staTPAges.org/ctab2x2.html>). Для выявления ассоциации между значениями личностных черт и генотипами (аллелями) статистическая обработка включала проведение однофакторного (ANOVA) дисперсионного анализа (SPSS 13.0).

Результаты и обсуждение

Частоты генотипов и аллелей *VNTR* локуса в 5'-UTR гена *DRD4* во всех изученных группах соответствовали распределению Харди-Вайнберга (таблица). Согласно литературным данным, частота редкого аллеля *DRD4**S *VNTR* локуса в промоторном регионе гена *DRD4* варьирует от 17% в европейских популяциях до 27,6% в китайской популяции и 59,6% у африканцев [13]. При оценке распределения частот генотипов *VNTR* локуса гена *DRD4* у здоровых индивидов показано преобладание генотипа *DRD4**L/*L у татар, башкир, русских и эвенков по этничес-

Распределение частот генотипов и аллелей VNTR локуса в 5'-UTR гена *DRD4* у индивидов с опийной наркоманией, алкоголизмом и здоровых доноров

Группа	N	Частоты генотипов, n (%)			Частоты аллелей, 2n (%)	
		*S/*S	*S/*L	*L/*L	*S	*L
Контроль ВУР	В целом	285	11 (3,9)	75 (26,3)	199 (69,8)	473 (83,0)
	Татары	99	1 (1,0)	30 (30,3)	68 (68,7)	166 (83,8)
	Русские	114	3 (2,6)	24 (21,0)	87 (76,3)	198 (86,8)
	Башкиры	72	7 (9,6)	21 (28,9)	44 (61,5)	109 (75,7)
Больные ОН	В целом	168	10 (5,9)	47 (28,0)	111 (66,0)	269 (80,1)
	Татары	75	6 (8,0)	26 (34,6)	43 (57,4)	112 (74,6)
	Русские	93	4 (4,3)	21 (22,6)	68 (73,1)	157 (84,4)
	Башкиры	72	7 (9,6)	21 (28,9)	44 (61,5)	109 (75,7)
Больные ОАП	В целом	302	23 (7,6)	88 (29,1)	191 (63,2)	470 (77,8)
	Татары	91	9 (9,8)	29 (31,7)	53 (58,5)	135 (74,2)
	Русские	113	12 (10,9)	27 (23,9)	74 (65,2)	175 (77,4)
	Башкиры	98	2 (2,0)	32 (32,7)	64 (65,3)	160 (81,6)
Контроль Республика Саха	В целом	140	18 (12,9)	65 (46,4)	57 (40,7)	179 (63,9)
	Якуты	93	16 (17,2)	43 (46,2)	34 (36,6)	111 (59,7)
	Эвенки	47	2 (4,3)	22 (46,8)	23 (48,9)	68 (72,3)
	Башкиры	72	7 (9,6)	21 (28,9)	44 (61,5)	109 (75,7)
Больные алкоголизмом	В целом	140	20 (14,3)	79 (56,4)	41 (29,3)	119 (42,5)
	Якуты	106	17 (16,1)	61 (57,5)	28 (26,4)	95 (44,8)
	Эвенки	34	3 (8,8)	18 (52,9)	13 (38,2)	44 (64,7)
	Башкиры	72	7 (9,6)	21 (28,9)	44 (61,5)	109 (75,7)
Черты темперамента	В целом	652	17 (2,6)	189 (29,0)	446 (68,4)	1081 (82,9)
Татары	Мужчины	158	3 (1,9)	53 (33,5)	102 (64,6)	257 (81,3)
	Женщины	261	10 (3,8)	69 (26,4)	182 (69,7)	433 (83,0)
Русские	Мужчины	64	0 (0)	19 (29,7)	45 (70,3)	109 (85,2)
	Женщины	169	4 (2,4)	48 (28,4)	117 (69,2)	282 (83,4)

кой принадлежности. Сравнительный анализ распределения частот аллелей VNTR локуса гена *DRD4* обнаружил сходство в группе русских, татар, башкир с европейскими популяциями [3], якутов и эвенков – с жителями Восточной Азии (китайцами, японцами), в то время как все изученные этнические группы статистически значимо отличались от жителей Африки [20].

При анализе распределения частот генотипов и аллелей VNTR локуса гена *DRD4* у здоровых индивидов статистически значимые различия были выявлены между индивидами русской, татарской, башкирской этнической принадлежности (для генотипов: $\chi^2 = 12,45$; $p = 0,014$; $df = 4$; для аллелей: $\chi^2 = 7,92$; $p = 0,019$; $df = 2$), в то время как между якутами и эвенками была отмечена лишь тенденция к существованию этнических различий (для генотипов: $\chi^2 = 5,25$; $p = 0,072$; $df = 2$; для аллелей: $\chi^2 = 3,81$; $p = 0,051$; $df = 1$). Результаты распределения частот аллелей и генотипов VNTR локуса в гене *DRD4* у индивидов с зависимостью от ПАВ свидетельствуют о существовании статистически значимых различий в распределении частот аллелей данного локуса между татарами и русскими среди пациентов с опийной наркоманией ($\chi^2 = 4,34$; $p = 0,037$; $df = 1$).

Последующий анализ, проведенный для индивидов каждой этнической принадлежности по отдельности, обнаружил, что маркером повышенного риска развития опийной наркомании у татар является аллель *DRD4**S ($\chi^2 = 3,92$; $p = 0,048$; $df = 1$; OR = 1,76; 95%CI 1,00-3,09), имеющий частоту 25,8 и 16,2 % у больных и здоровых доноров

соответственно (таблица). В характере распределения частот генотипов и аллелей между группой больных опийной наркоманией и контролем у русских достоверные различия не обнаружены.

Анализ, проведенный с целью выявления маркеров риска развития алкоголизма у индивидов из Волго-Уральского региона и Республики Саха (Якутия), показал статистически значимые различия в распределении частот аллелей и генотипов VNTR локуса в гене *DRD4* между больными алкоголизмом и здоровыми донорами как среди индивидов татарской (для генотипов: $\chi^2 = 7,95$; $p = 0,019$; $df = 2$, для аллелей: $\chi^2 = 4,81$; $p = 0,028$; $df = 1$), так и русской этнической принадлежности (для генотипов: $\chi^2 = 6,62$; $p = 0,036$; $df = 2$, для аллелей: $\chi^2 = 6,23$; $p = 0,013$; $df = 1$) (таблица). Таким образом, маркером риска развития алкоголизма у татар и русских являются генотип *DRD4**S/*S (для татар: OR = 10,76, 95% CI 1,35-234,65; для русских: OR = 4,40, 95% CI 1,11-20,24) и аллель *DRD4**S (для татар: OR = 1,81; 95%CI 1,06-3,08; для русских: OR = 1,92; 95%CI 1,14-3,25). Поскольку 95% доверительный интервал для соотношения шансов (OR) для генотипа *DRD4**S/*S у индивидов татарской этнической принадлежности является очень широким, что обусловлено малым числом наблюдений этого генотипа, выявленные результаты следует интерпретировать с осторожностью. В характере распределения частот генотипов и аллелей между группой больных алкоголизмом и контролем у якутов, эвенков, башкир статистически значимые различия не обнаружены.

Поскольку на первом этапе анализа не были выявлены статистически значимые этнические различия в распределении частот генотипов VNTR локуса в гене *DRD4* между якутами и эвенками, нами был проведен сравнительный анализ распределения частот генотипов VNTR локуса между больными алкоголизмом и контрольной группой в объединенной выборке из Республики Саха (Якутия), в результате которого была отмечена тенденция к повышению частоты генотипа *DRD4**L/*L у здоровых доноров по сравнению с больными алкоголизмом ($\chi^2 = 3,53$; $p = 0,060$; $df = 1$). Для подтверждения полученной тенденции в дальнейшем необходимо увеличить объем выборки данных этнических групп.

Литературные данные свидетельствуют об ассоциации аллеля *DRD4**L VNTR локуса в 5'-UTR гена с ADHD [13, 22], в то время как результаты других авторов противоположны [3]. Ранее сообщалось об ассоциации гаплотипа, состоящего из VNTR локусов в 5'-UTR и экзоне 3, с метамфетаминной зависимостью в китайской популяции [2]. Существуют работы, указывающие на взаимосвязь наличия аллеля с 7 повторами в другом VNTR локусе, находящемся в 3 экзоне гена *DRD4*, с повышенным количеством приема алкоголя и никотиновой зависимостью [8, 14, 16], а также со сниженной тягой к алкоголю у лиц с алкогольной зависимостью [17]. Известно, что дефицит дофамина в подкрепляющих структурах мозга является основой остающегося патологического влечения к алкоголю и высокой вероятности рецидива заболевания [1]. Таким образом, полученные нами данные, выявившие, что риском развития алкоголизма и опийной наркомании являются аллель *DRD4**S и/или генотип *DRD4**S/*S VNTR локуса в промоторном регионе гена у мужчин татарской и русской этнической принадлежности, согласуются с вышеуказанными [8, 14, 16], поскольку свидетельствуют в пользу гипотезы, указывающей на снижение количества дофамина в синапсе у лиц с аддитивными расстройствами [1]. Однако Czermak с соавторами [18], наоборот, отметили повышение уровня экспрессии гена *DRD4* в лимфоцитах периферической крови (т.е. снижение дофаминергической активности) у индивидов с алкогольной и героиновой зависимостью. Эта противоречивость, возможно, обусловлена различным уровнем экспрессии гена *DRD4* в отделах мозга и в периферической крови.

В результате проведения однофакторного дисперсионного анализа нами

была выявлена ассоциация аллеля *DRD4*5 VNTR* маркера в гене *DRD4* с более высокими значениями по шкале «экстраверсия» (EPI) у мужчин татарской этнической принадлежности ($P = 0,032$, $F = 4,66$, $df = 1$) и по шкале «настойчивость» (TCI) у мужчин русской этнической принадлежности ($P = 0,022$, $F = 5,52$, $df = 1$). В частности, у носителей аллеля *DRD4*5* и генотипа *DRD4*L*L* средние значения по шкале «экстраверсия» (EPI) составили $14,16 \pm 3,8$ и $12,82 \pm 3,67$ соответственно (мужчины татары); в то время как по шкале «настойчивость» (TCI) – $3,25 \pm 1,25$ и $2,47 \pm 1,24$ соответственно (русские мужчины). У женщин статистически значимых различий по средним значениям личностных черт у индивидов с различными генотипами *VNTR* маркера гена *DRD4* обнаружено не было.

Многочисленные исследования черт личности у индивидов с алкогольной зависимостью, характеризующейся ранним временем манифестации заболевания и более тяжелой стадией, выявили характерный для них профиль личности: высокий «поиск новизны» и «импульсивность», низкое «избегание ущерба», «зависимость от вознаграждения» и «настойчивость» [7]. Полученные нами у здоровых мужчин татарской этнической принадлежности результаты, свидетельствующие о повышении «экстраверсии» (черты личности, коррелирующей с «поиском новизны») у носителей аллеля *DRD4*5*, согласуются с полученными данными для лиц с алкогольной и наркотической зависимостями той же этнической группы и подтверждают теорию Клонинджера [7], рассматривающую повышенный «поиск новизны» и «экстраверсию» в качестве промежуточных фенотипов, опосредующих развитие ранней алкогольной зависимости.

Несмотря на то, что была показана функциональная значимость полиморфного маркера (дубликации 120 п.н.) в 5'-UTR гена *DRD4* [3], число работ, вовлекающих исследование этого локуса в отношении личностных черт, единично. В частности, было показано повышение частоты генотипа *DRD4*5/5* у лиц с биполярными расстройствами и алкогольной зависимостью с повышенным «поиском новизны» [4], а также у индивидов с ADHD [3]. Проведенный недавно мета-анализ, включающий более 40 тысяч здоровых индивидов, обнаружил вовлеченность локуса -521C>T, находящегося, как и изученный *VNTR* локус, в промоторном регионе гена, в межиндивидуальные различия по таким шкалам как «поиск

новизны» и «импульсивность», что может составлять до 3% фенотипической вариации [5]. Таким образом, полученные нами данные, свидетельствующие об ассоциации аллеля *DRD4*5* с повышенной «экстраверсией» у мужчин татарской этнической принадлежности, согласуются с вышеуказанными [3, 4].

Выявленные нами результаты свидетельствуют о том, что повышенная «экстраверсия» (у мужчин татар) и «настойчивость» (у русских мужчин) ассоциированы с более высокой экспрессией гена *DRD4* (т.е. с аллелем *DRD4*5*), что согласуется с гипотезой Wang с коллегами [21] о том, что появление аллеля, приводящего к повышенной экспрессии гена *DRD4*, совпало с периодом обширной экспансии людей; при этом полагают, что чертами, характерными для переселенцев, являются повышенная «настойчивость» и «поиск новизны».

Заключение

В результате проведенного исследования были выявлены маркеры повышенного риска развития алкогольной и наркотической зависимости у индивидов татарской и русской этнической принадлежности: генотип *DRD4*5/5* и/или аллель *DRD4*5*. Кроме того, обнаруженное повышение «экстраверсии» у мужчин татар при наличии аллеля *DRD4*5* подтверждает гипотезу Клонинджера о том, что черты, характеризующие социабельность, являются промежуточными фенотипами при развитии аддиктивных зависимостей. Однако поскольку формирование изученных в данной работе мультифакториальных признаков находится под влиянием эпистатического взаимодействия как генетических, так и средовых факторов, необходимо проведение дальнейших исследований, изучающих взаимодействие нескольких генов, кодирующих белки, вовлеченные в метаболические пути дофаминергической системы.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского гуманитарного научного фонда (№ 08-06-00579а).

Литература

1. Иванец Н.Н., Анохина И.П. Актуальные проблемы алкоголизма // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. – Т. 6. – № 3. – С. 100-105.
2. Association analysis of the *DRD4* and *COMT* genes in methamphetamine abuse / Li T. [et al.] // Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. – 2004. – Vol. 129B (1). – P. 120–124.
3. Association between the 120-bp duplication of the dopamine D4 receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder: genetic and molecular analyses / Kereszturi E. [et al.] // Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. – 2007. – V. 144B(2). – P. 231-236.

4. Association of a duplicated repeat polymorphism in the 5'-untranslated region of the *DRD4* gene with novelty seeking / Rogers G. [et al.] // Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. – 2004. – V. 126B(1). – P. 95-98.
5. Association of the dopamine D4 receptor (*DRD4*) gene and approach-related personality traits: meta-analysis and new data / Munafò M.R., Yalcin B., Willis-Owen S.A., Flint J. // Biol. Psychiatry. – 2008. – V. 63(2). – P. 197-206.
6. Cloninger C.R., Svrakic D.M., Przybeck T.R. A psychobiological model of temperament and character // Arch. Gen. Psychiatry. – 1993. – V. 50. – P. 975-990.
7. Cloninger C.R., Svrakic N.M., Svrakic D.M. Role of personality self-organization in development of mental order and disorder // Dev. Psychopathol. – 1997. – V. 9. – P. 881-906.
8. Dopamine and opioid gene variants are associated with increased smoking reward and reinforcement owing to negative mood / Perkins K.A. [et al.] // Behav. Pharmacol. – 2008. – V. 19(5-6). – P. 641-649.
9. Dopamine D4 receptor-knock-out mice exhibit reduced exploration of novel stimuli / Dulawa S.C. [et al.] // J. Neurosci. – 1999. – V. 19(21). – P. 9550-9556.
10. Ebstein R.P. The molecular genetic architecture of human personality: beyond self-report questionnaires // Mol Psychiatry. – 2006. – V. 11(5). – P. 427-445.
11. EpiSTATic effect of genes from the dopamine and serotonin systems on the temperament traits of novelty seeking and harm avoidance / Van Gestel S. [et al.] // Mol. Psychiatry. 2002. V. 7(5). P. 448-450.
12. Evidence for linkage of a tandem duplication polymorphism upstream of the dopamine D4 receptor gene (*DRD4*) with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) / McCracken J.T. [et al.] // Mol. Psychiatry. – 2000. – V. 5(5). – P. 531-536.
13. Functional effects of a tandem duplication polymorphism in the 5'flanking region of the *DRD4* gene / D'Souza U.M. [et al.] // Biol. Psychiatry. – 2004. – V. 56(9). – P. 691-697.
14. Interaction between the dopamine D4 receptor and the serotonin transporter promoter polymorphisms in alcohol and tobacco use among 15-year-olds / Skowronek M.H. [et al.] // Neurogenetics. – 2006. – V. 7(4). – P. 239-246.
15. Mice lacking dopamine D4 receptors are supersensitive to ethanol, cocaine, and methamphetamine / Rubinstein M. [et al.] // Cell. – 1997. – V. 90(6). – P. 991-1001.
16. Novelty seeking involved in mediating the association between the dopamine D4 receptor gene exon III polymorphism and heavy drinking in male adolescents: results from a high-risk community sample / Laucht M., Becker K., Blomeyer D., Schmidt M.H. // Biol. Psychiatry. – 2007. – V. 61(1). – P. 87-92.
17. Polymorphisms of the dopamine D4 receptor gene (*DRD4 VNTR*) and cannabinoid CB1 receptor gene (*CNR1*) are not strongly related to cue-reactivity after alcohol exposure / Van den Wildenberg E. [et al.] // Addict. Biol. – 2007. – V. 12(2). – P. 210-220.
18. Reduced dopamine D4 receptor mRNA expression in lymphocytes of long-term abstinent alcohol and heroin addicts / Czemak C. [et al.] // Addiction. – 2004. – V. 99(2). – P. 251-257.
19. Roff D.A., Bentzen P. The STATistical analysis of mitochondrial DNA: $\square^2$ and problem of small samples // Molecular Biology and Evolution. – 1989. – Vol. 6. – P. 539-545.
20. Tandem duplication polymorphism upstream of the dopamine D4 receptor gene (*DRD4*) / Seaman M.I. [et al.] // Am. J. Med. Genet. – 1999. – V. 88(6). – P. 705-709.
21. The genetic architecture of selection at the human dopamine receptor D4 (*DRD4*) gene locus / Wang E. [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2004. – V. 74(5). – P. 931-944.
22. Transmission disequilibrium testing of dopamine-related candidate gene polymorphisms in ADHD: confirmation of association of ADHD with *DRD4* and *DRD5* / Kustanovich V. [et al.] // Mol. Psychiatry. – 2004. – Vol. 9(7). – P. 711-717.