

*А. В. Копытов, Е. И. Скугаревская, Л. З. Ситько*

## **Генетические исследования аддиктивного поведения**

*Белорусский государственный медицинский университет, РНПЦ  
психического здоровья*

Исследования семей, близнецов и усыновленных детей убедительно доказывают, что алкогольная зависимость проявляется в семьях и частично обусловлена генотипом. Два главных молекулярно-генетических подхода, а именно взаимозависимость и ассоциативный подход, используются для определения генетических факторов риска. Оба метода имеют недостатки. Взаимозависимость ограничивается вопросами чувствительности, а ассоциативный подход – возможной недостоверностью данных.

В психиатрической генетике имеется лишь достоверная информация о значительном влиянии на поведение потребителей алкоголя и снижение риска развития алкогольной зависимости генетического полиморфизма, связанного с альдегид-дегидрогеназой. Другие генотипические полиморфизмы на данный момент менее обоснованы и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, генетические исследования, обзор.

Наследственная природа алкогольной зависимости давно была установлена и признана [1, 2], однако до сих пор остается спорным вопрос о том, в какой степени генетические факторы влияют на возникновение зависимости. Несомненно, влияние генетики преувеличивают СМИ, что видно из громких газетных заголовков («Рожден в бутылке»). Такое позиционирование генов, ассоциированных с алкогольной зависимостью, значительно отличается от существующих в настоящее время комплексных взглядов многих ученых о взаимодействии генов с факторами окружающей среды на разных стадиях развития зависимости. Такие позиции СМИ, в сочетании с существенной

нехваткой достоверных сведений о влиянии генов и остаточными убеждениями в том, что зависимость – вопрос морали, в определенной степени дискредитируют молекулярно-генетический подход.

Цель обзора – изучить факты, свидетельствующие о влиянии генов на алкогольную зависимость, а после их изучения проследить за попытками выявления определенных генов, подтвердив целесообразность использования генетического подхода для выявления способствующих зависимости, но не являющихся ее причиной факторов.

Задачи: произвести анализ источников литературы, включающих исследования взаимосвязи алкогольной зависимости и генома человека; определить влияние генотипа на алкогольную зависимость; с современных позиций определить методологические концепции по изучаемой проблеме; оценить развитие генетических исследований в области зависимостей.

Методы. Для идентификации соответствующих исследований использовалась комбинация ключевых слов: «гены», «генотип», «семейное наследование», «анализ родословной», «алкогольная зависимость», «употребление алкоголя с вредными последствиями», «злоупотребление алкоголем», «алкоголь», «хронический алкоголизм», «алкогольная интоксикация», «состояние отмены алкоголя», «ремиссия», «алкогольные проблемы».

В течение 2010 года с использованием международной поисково-информационной сети электронных баз данных произведен анализ ресурсов по обсуждаемой тематике: “Current Contents”, “ЕТОН“, “Medline“, «PsycInfo», «PubMed» (с 1973 до 2010). Все полученные в ходе исследования статьи относительно генотипа и алкогольной зависимости на английском языке были сохранены. Включенные в статью материалы исследований отражали оценку отношений между генотипом и алкогольной зависимостью или злоупотреблением, как психологического фактора уязвимости и риска

употребления алкоголя. При оценке алкогольных проблем главным образом учитывалось качество диагностики алкогольной зависимости и в дополнение к этому частота и количество употребляемого спиртного, которые обеспечивают более стандартизированные критерии проблемы.

Результаты исследования. Сведения о том, что аддикция проявляется в семьях, были подтверждены в исследованиях семей, при проведении которых была выявлена семейная кластеризация аддикции, причем более высокие показатели аддикции наблюдаются у родителей зависимых пациентов и их родственников [3, 4]. Более того, риск развития алкогольных проблем возрастает в зависимости от близости родственных связей и количества родственников, имеющих алкогольные проблемы [5]. Однако эта «семейственность», хотя и совместима с генетической концепцией распространения, но не убедительна в доказательствах. То, что гены частично ответственны за семейное наследование, подтверждается в исследованиях усыновленных детей. Эти исследования, проводились в естественных условиях, в которых людей с высоким риском возникновения алкогольных проблем отселили из семьи, где они предположительно находятся под влиянием зависимых биологических родителей, и помещали в благоприятную атмосферу приемной семьи, препятствующую появлению алкогольных проблем [6]. В одном из исследований, проведенном Guse S.B. и его коллегами, выявлено, что риск развития алкоголизма в четыре раза выше у людей, имеющих хотя бы одного зависимого биологического родителя, по сравнению с теми, кто не имеет зависимых родителей [7]. Уровень риска развития алкогольной зависимости у усыновленных детей примерно такой же, как и у их сиблингов, воспитанных биологическими родителями, следовательно, воспитание отдельно от биологических родителей не оказывает протективного воздействия [7, 8].

Такие исследования усыновленных детей показывают, что гены играют важную роль в возникновении аддикции, а другие естественные эксперименты, такие как близнецовые исследования, дают возможность оценить их значимость.

В близнецовых исследованиях сравниваются показатели соответствия, называемого «конкордантность», у монозиготных, и дизиготных близнецов. Дизиготные близнецы имеют в среднем на 50% сходные ДНК. Если аддикция зависит от генетики, ожидается, что если у зависимых родителей появятся монозиготные близнецы, то они будут более подвержены риску возникновения алкогольных проблем, чем дизиготные близнецы. Данное предположение подтвердилось в большинстве близнецовых исследований аддиктивного поведения [9, 10- 15]. Кроме того, путем сравнения различий в показателях конкордантности между монозиготными и дизиготными близнецами возможно произвести приблизительную оценку относительного влияния генов, т.е. наследственности. Такие оценки могут значительно различаться, но для алкогольной зависимости обычными являются оценки в 50% для мужчин и 25% для женщин [9,10]. Начало курения и его продолжительность также зависят от генов, по крайней мере, на 50% [11].

Для определения генов, ответственных за возникновение аддикции, были разработаны два молекулярно-генетических подхода: взаимозависимый и ассоциативный [16]. Данные подходы не являются взаимоисключающими, так как влияние участков генов, определенных с позиции взаимозависимого подхода, может быть подтверждено с помощью ассоциативного подхода.

Взаимозависимый подход основан на изучении родословной. Для проведения исследования в рамках взаимозависимого подхода необходимы образцы ДНК людей, живущих в семьях, в которых зависимым является не один член семьи. Используя около 300 маркеров, т.е. сегментов ДНК, которые у разных людей могут различаться по размерам или порядку расположения, вся генетическая последовательность может быть проверена на наличие генов, ответственных за изучаемое состояние, в том числе и патологических состояний, на формирование которых влияние генов до сих пор не было определено. Несмотря на то, что данный подход незамысловато описан, анализировать его намного сложнее, и при этом необходимо использовать компьютерные

программы для определения статистически значимого сонаследования между маркерами и наличием изучаемых проблем семейном анамнезе. Если взаимосвязь определяется, это означает, что существует ген или гены, участвующие в формировании аддикции соответственно маркеру, и можно попытаться определить, какой из возможных генов оказывает наиболее существенное влияние на развитие изучаемого состояния. Взаимозависимый подход, являющийся систематическим и описывающий определенную последовательность в цепочке человеческой ДНК, или «геном» человека, доказал свою эффективность при определении генов, наличие которых указывает на вероятность формирования изучаемого состояния, например, болезни Гентингтона [17]. Однако, данный подход менее эффективен при изучении состояний, где влияние генов на их развитие невелико, и на фоне сложных взаимодействий генов с окружающей средой проявляется незначительно.

Наиболее значительные исследования алкогольной зависимости, при проведении которых применялся взаимозависимый подход, проведены в США. В мультицентровом исследовании под названием «Совместное исследование влияния генетических факторов на алкоголизм» (COGA) взяты пробы у 987 человек из 105 семей, членами которых являлись представители разных поколений. Этими исследованиями были получены доказательства того, что гены участвуют в формировании алкогольной зависимости на уровне 1 и 7 хромосом, при незначительном влиянии хромосомы 2 и протективном локусе в 4 хромосоме в области генов из кластера алкоголь-дегидрогеназы, участвующих в метаболизме алкоголя [18]. Однако приведенные данные, не были подтверждены при исследовании аналогичной по характеристикам выборки другими исследователями [19].

Исследования 152 человек из 32 родственно связанных нуклеарных семей в США, была предпринята попытка увеличить вероятность определения взаимосвязи путем исследования более гомогенной популяции, а именно популяции индейцев [20]. Доказательства взаимозависимости обнаружены в

хромосоме 4, рядом с кластером генов подгруппы гамма-аминобутировой кислоты (ГАБА) и в хромосоме 11 рядом с геном из кластеров рецепторов дофамина 4 типа и генами тирозин-гидроксилазы.

Еще в одном исследовании изучены сиблинговые пары. Анализ с помощью взаимозависимого метода показал, что генетический локус предрасположенности к алкоголизму находится в хромосомах 1, 2, 6, 7, 10, 12, 14, 16 и 17 [21]. Сравнительно недавно проведено исследование с использованием метода сиблинговых пар на ирландской популяции, в котором учитывались некоторые клинические особенности алкогольной зависимости. Обнаружены доказательства того, что два участка хромосомы 9 влияют на возраст, в котором начинают проявляться алкогольные проблемы. Участки, оказывающие влияние на первичную реакцию на прием алкоголя, обнаружены в хромосомах 1 и 11, а влияние на толерантность – в хромосомах 1, 6 и 22. Максимальное употребляемое количество алкоголя было взаимосвязано с участками хромосом 12 и 18, а проявление симптомов синдрома отмены – с хромосомой 2 [22–24]. Сходным образом в еще одном исследовании, проведенном в США, взаимосвязь с алкогольной зависимостью не была обнаружена, однако выявлена взаимосвязь выраженности употребления алкоголя с участками хромосом 4 и 12, тогда как симптомы состояния отмены оказались взаимосвязаны с участками хромосом 6, 15 и 16 [25].

В исследованиях никотиновой зависимости с помощью взаимозависимого подхода также получены противоречивые результаты, поскольку выявлена взаимосвязь курения с большим количеством хромосом [10].

До настоящего времени исследования с применением взаимозависимого подхода не оправдали ожиданий относительно определения участков хромосом, оказывающих влияние на формирование аддикции. Однако, как упоминается выше, взаимозависимый подход идеально подходит для изучения состояний, на развитие которых наибольшее влияние оказывают гены.

Второй молекулярно-генетический подход – проведение ассоциативных исследований – во многом более пригоден для определения генов, способствующих возникновению аддикции, так как с помощью данного подхода можно распознать гены, оказывающие относительно небольшое влияние, которые обнаруживаются у менее чем 2% дисперсии [16]. Ассоциативные исследования изучают генетические изменения, произошедшие много поколений назад, которые меняют степень предрасположенности человека к определенной болезни. Постепенно в процессе смены поколений путем рекомбинаций генетического материала, теряют связь друг с другом генетические вариации, способствующие развитию склонности к аддикции. Маркеры, тесно связанные с генетическими вариациями, изменяются очень редко, т.е. они остаются теми же. Таким образом, данные маркеры наряду генетическими вариациями, способствующими предрасположенности к аддикции, наследуются в виде общего блока, в результате чего их проявления могут наблюдаться у людей с наличием изучаемого состояния с частотой, отличной от их проявлений у здоровых людей.

Выборки в ассоциативных исследованиях состоят из людей, которые на первый взгляд не связаны между собой, хотя данный подход основан на том, что набираются люди, связи которых происходили много поколений назад. Распределение вариаций различных генетических маркеров сравнивается в группах людей с наличием изучаемого состояния и без него. Если определяются статистически значимые различия и эти данные воспроизводятся, то можно предположить, что изучаемый маркер находится в тесной связи с генетическими изменениями, увеличивающими склонность к определенному состоянию. Проведение ассоциативных исследований легче осуществить, и они дешевле, чем исследования с применением взаимозависимого подхода, хотя часто вызывает трудности набор подходящей контрольной группы.

Возможно наиболее значимыми сведениями, не только в области изучения аддикции, но и в психиатрической генетике, являются данные о связи между

неактивным вариантом гена альдегид-дегидрогеназы 2 (АЛДГ-2) и защитой от развития алкогольной зависимости. Так, Wolff P. H. в 1972 г. высказал предположение, о том, что, каким образом в организме метаболизируется, или усваивается, алкоголь, может быть важным фактором развития алкоголизма [26]. В то время низкие показатели алкоголизма в восточных этнических группах (японцы, тайваньцы и корейцы), связывались с воздействием социокультуральных факторов. В своем исследовании Wolff P. H. указывал на различия в реакциях на алкоголь, а именно на склонность человека краснеть, которая, как он предполагал, может быть связана с риском развития алкоголизма.

Во время употребления алкоголь быстро всасывается из желудка и тонкой кишки и первоначально перерабатывается печенью. Первый этап данного процесса катализируется, или инициируется, алкоголь-дегидрогеназой (АДГ) [27]. В целом, АДГ представляет собой группу из 7 ферментов, закодированных кластером генов на длинном плече хромосомы 4 (упомянутой выше в исследовании COGA) [28]. По крайней мере три из этих ферментов участвуют в усвоении алкоголя при разных физиологических уровнях толерантности к алкоголю, формирующейся с течением времени при его употреблении [28]. В результате этого вырабатывается ацетальдегид, ядовитое вещество, которое обычно быстро расщепляется под воздействием АЛДГ-2. Значительное число людей, принадлежащих к восточным этническим группам, имеют неактивный вариант фермента АЛДГ-2, следствием чего является накопление ацетальдегида, которое вызывает дисфорию, покраснение лица и учащенное сердцебиение [27, 28]. Сходным является механизм действия дисульфирама, одного из препаратов, способствующего воздержанию от алкоголя у лиц с алкогольной зависимостью [29]. Дисульфирам действует как необратимый ингибитор АЛДГ-2, поэтому при употреблении алкоголя возникает реакция отвращения, которая может привести к летальному исходу [30]. Таким образом, неудивительно, что генетический вариант с низкой активностью защищает людей, обладающих им, от развития

злоупотребления алкоголем и зависимости, так как наличие такого генетического варианта отождествляется с регулярным приемом дисульфирама [27, 31–33].

Причина существования генетического варианта с низкой активностью была изучена и описана как следствие одиночного изменения в гене, или генной ошибки [27, 28]. Это изменение затрагивает одну из аминокислот, являющихся строительным материалом для формирования белка, что в значительной степени снижает активность данного фермента. Поэтому при употреблении алкоголя в процессе его расщепления происходит накопление ацетальдегида вследствие нарушения метаболического процесса, в результате чего возникает реакция отвращения и покраснения. Такие изменения оказывают значительное влияние на прекращение употребления алкоголя, и, как следствие, на снижение вероятности развития алкогольной зависимости. Однако даже если человек обладает генетическим вариантом с низкой активностью, развитие алкогольной зависимости возможно. Известны случаи, когда человеку выставляют на основании общепринятых диагностических критериев «алкогольную зависимость», хотя варианты его генов были неактивными. При этом он ежедневно употреблял 50 г этанола, что эквивалентно примерно шести стандартным единицам алкоголя в Великобритании и считается относительно небольшим количеством алкоголя для человека с алкогольной зависимостью [34]. Кроме того, неактивный вариант отсутствует у людей из западноевропейской выборки, и, следовательно, не оказывает никакого протективного влияния на людей из этой популяции.

Как указано выше, сведения о том, что наличие неактивного генетического варианта АДДГ-2 способствует защите от развития алкогольной зависимости, являются одними из наиболее выдающихся данных о генетических основах сложных форм поведения.

Имеется большое количество различных сведений, полученных в

исследованиях, изучающих влияние генов на принятие алкоголя и других ПАВ. Например, была выявлена взаимосвязь между менее активными вариантами генов АДГ и повышением риска развития алкогольной зависимости преимущественно в азиатских популяциях, что соответствует предполагаемой роли ацетальдегида, описанной выше [35]. Другие сведения об установленных взаимосвязях менее значимы, и часто одни исследования повторяют другие. Поскольку маркеры, используемые в исследованиях, должны быть очень схожи с функциональным генетическим вариантом, повлекшим за собой повышение склонности к приему ПАВ, многие из них необходимо исследовать на предмет пригодности к всестороннему изучению генома. Поэтому применяется подход, при котором изучаются гены-кандидаты, а генетические маркеры рассматриваются в системах, взаимосвязанных с аддикцией. В результате таких исследований взаимосвязей генов-кандидатов были обнаружены уже известные гены, так как именно они формируют изучаемые генетические системы. Так, в исследованиях алкогольной зависимости были обнаружены гены дофаминовой, серотониновой и ГАВА-системы [9, 35–39]. Сходным образом, при опиатной зависимости обнаруживаются гены дофаминовой, норадреналиновой, опиатной, каннабиноидной и серотониновой системы [9, 38, 39], тогда как при курении выявляются гены дофаминовой, серотониновой, никотиновой системы и системы метаболизма никотина [40–44]. Одной из главных проблем ассоциативного подхода является большая вероятность сомнительных данных.

Несмотря на то, что риск получить сомнительные данные может быть снижен путем тщательного отбора испытуемых и последующего изучения и определения параметров выборки, особенно в случае набора контрольной группы, такой риск является неотъемлемой характеристикой ассоциативного подхода. Например, Buckland сделал попытку оценить вероятность того, что взаимосвязи, установленные в ассоциативных исследованиях алкоголизма, являются случайными [45]. Он отметил, что сделал несколько неточных предположений, включая предположение о том, что существует одинаковая

вероятность взаимосвязи всех генов с развитием алкоголизма, и что влияние каждого гена можно определить с помощью генетических маркеров.

Эндофенотипы. Формирование алкогольной зависимости рассматривается на сегодняшний день с позиций общего адаптационного синдрома, как вариант аддиктивного поведения. Аддикция имеет сложную структуру, и, возможно, анализировать ее наиболее удобно как совокупность индивидуальных составляющих поведения, или эндофенотипов, определяемых Gottesman, Todd, как «измеряемые компоненты, невидимые невооруженным глазом, находящиеся на пути между заболеванием и периферическим генотипом» [46]. К числу эндофенотипов при алкогольной зависимости относятся реакции на принятие алкоголя, электрофизиологические показатели, а также личностные черты, такие как спонтанный поиск новых ощущений [47–50, 55].

Разработаны молекулярно-генетические способы исследования, благодаря которым стало возможным проведение систематического ассоциативного исследования всего генома в целом с использованием фрагментов ДНК. При проведении таких исследований на стеклянную или пластиковую поверхность помещаются короткие фрагменты ДНК, которые обладают способностью соединяться с ДНК человека и таким образом определяют различные виды маркеров. С помощью таких фрагментов ДНК, размером в несколько квадратных сантиметров, можно определить наличие до миллиона маркеров за время одной реакции, т.е., провести полное изучение генома [51–54].

Данный подход является системным подходом, с помощью которого можно определить гены, о влиянии которых на возникновение аддикции не было известно [54]. Однако опять же существует риск получения сомнительных данных, обусловленный большим количеством определяемых маркеров. Перспектива разработки экспериментального исследования с управлением данными, которое позволило бы выделить нужные маркеры, представляется довольно сложной. При этом, достоверные данные могут быть скрыты за генно-

средовыми и генно-генными взаимодействиями. Поэтому необходимо рассматривать все обнаруженные взаимосвязи с большой осторожностью, до тех пор, пока их не удастся воспроизвести в повторных исследованиях.

Генно-средовые взаимодействия. Сложные генно-средовые взаимодействия могут затруднять выявление генов, влияющих на предрасположенность к аддикции. В последнее время лонгитюдные исследования проводятся с целью непосредственного изучения таких генов. В данных исследованиях были сделаны предположения о взаимосвязи между проблемами в детском возрасте, вариантом моноаминоксидазы и кондуктивным расстройством, а также между неблагоприятными жизненными событиями, вариантом транспортера серотонина и депрессией [56, 57]. Сходные подходы к исследованию аддикции находятся на начальном этапе развития, однако появляются доказательства подобных взаимосвязей между плохим обращением, транспортером серотонина и более ранним употреблением алкоголя [58]. К тому же, корреляция и взаимосвязь также была обнаружена с GABRA2, семейным положением и алкогольной зависимостью [59]. Более того, важно не забывать о том, что влияние одного гена на аддикцию может проявляться в различных аспектах. Например, вариант гена рецептора дофамина 4 может оказывать более непосредственное влияние на аддиктивное поведение через системы вознаграждения, а также через такую черту личности, как спонтанный поиск ощущений, и, возможно, когнитивное искажение [49, 50, 60].

Интегративный подход. В последнее время в процессе сравнения результатов исследований употребления различных веществ, при проведении которых применялся взаимозависимый подход, и объединения их с другими подходами, включая полногеномное сканирование, некоторыми авторами были установлены общие черты тех участков, которые могут влиять на подверженность зависимости от некоторых классов психоактивных веществ у людей различных этнических групп и моделей животных [61, 62].

Оба молекулярно-генетических подхода, как взаимозависимый, так и ассоциативный, имеют ограничения. Первый, возможно, не обладает достаточной чувствительностью для выявления генов, оказывающих влияние на формирование аддикции, в то время как при использовании второго вероятно получение сомнительных данных, о которых упоминалось выше может привести к преждевременной дискредитации данного подхода.

Выявление генов, оказывающих влияние на предрасположенность к аддикции, может повлиять на то, с каких позиций рассматривать алкогольную зависимость. Генетический фактор позволяет говорить об обоснованности медицинской модели, подтверждая необходимость лечения людей, имеющих данную проблему и предусматривать распределение соответствующих ресурсов. Сведения о влиянии генов могут рассматриваться как факторы, избавляющие людей от ответственности за аддиктивное поведение. При получении результатов исследования и их обсуждении могут появляться различного рода этические вопросы: о предъявлении претензий к своим родителям; о ложном чувстве защищенности у тех, у кого не будут обнаружены гены риска; развитие взглядов о собственной безнадежности у людей с высоким риском аддикции. С другой стороны, выявление генов, их белков и соответствующих функций на каждой стадии процесса развития аддикции позволит изучить биологические изменения, лежащие в основе формирования алкогольной зависимости. Это может способствовать разделению единого диагноза аддикции на подтипы в зависимости от предполагаемого прогноза. Такие знания о биологических аспектах будут содействовать развитию новых видов вмешательства: фармакологического, психологического, социального, а также их сочетаний. К тому же получение таких сведений о человеке, например, с использованием генетического теста, может стать хорошим подспорьем в ранней диагностике. Скрининг и изменение степени риска с использованием генетического тестирования также могут быть реально осуществимы.

С появлением таких возможностей также возникает вопрос злоупотребления

ими [63]. Однако, учитывая, что большое количество генов может оказывать влияние на формирование аддикции, а также относительно небольшой вклад каждого гена, представляется маловероятным то, что скрининг и изменение степени риска существенно изменят ситуацию. На сегодняшний день предлагаются эффективные социально-экономические меры преодоления проблем, связанных с алкогольной зависимостью, например, снижение доступности алкоголя путем повышения цен, и отмечается, что бюджетные средства следует направлять на осуществление данных мер, хотя это не воспринимается с воодушевлением как в политике, так и среди обычных людей.

#### Заключение.

При проведении исследований семей, близнецов и приемных детей получены обширные сведения, подтверждающие роль генетических факторов в предрасположенности к аддикции. Попытки выявить специфические гены, отвечающие за формирование аддикции, осуществлялись преимущественно с использованием таких молекулярно-генетических подходов, как взаимозависимый и ассоциативный. Первый из данных подходов нечувствителен к генам, оказывающим значительное влияние на развитии аддикции, а второй подход может быть малоэффективным вследствие значительной возможности получения сомнительных данных и необходимости многократного тестирования. Таким образом, данные подходы до сих пор не оправдывают надежд, связанных с ними. Однако наличие патологических механизмов реагирования на алкогольную интоксикацию у людей восточных этнических групп выявленных с помощью генетического подхода свидетельствует о значительном влиянии изменения в генах на употребление алкоголя и риск формирования зависимости. Достоверность данных о других вариантах клинико-генетических взаимодействий при алкогольной зависимости в настоящее время требует подтверждения, а в связи с актуальностью проблемы дальнейшего тщательно изучения и соответствующей оценки.

## Выводы:

генетика аддиктивного поведения с учетом современного уровня ее развития – развивающееся направление в психиатрии и наркологии, которому еще необходимо доказать свою значимость в клинических условиях изучения зависимых форм поведения;

необходимо адаптировать новые методы изучения генов, влияющих на предрасположенность к аддикции, включая полногеномные исследования;

наиболее перспективными направлениями в данной области являются изучение проблем зависимого поведения с использованием эндофенотипов и изучение генно-средовых взаимодействий;

польза от результатов проведенных в будущем исследований может быть очевидной.

## Литература

1. Burton, R. *The Anatomy of Melancholy* / R. Burton // London: J. M. Dent and Sons, 1972.

2. Plutarch. *The Training of Children*. Available from: <http://www.fordham.edu/Halsall/ancient/plutarch-education.html> (доступ 20 ноября 2010).

3. Cotton, N. S. *The familial incidence of alcoholism: a review* / N. S. Cotton // *J. Stud. Alcohol*. 1979; 40: 89–116.

4. Guze, S. B. *Alcoholism as a medical disorder* / S. B. Guze [et al.] // *Compr. Psychiatry*. 1986. Vol. 27. P. 501–510.

5. Dawson, D. A. *Family history as a predictor of alcohol dependence* / D. A.

Dawson, T. C. Harford, B. F. Grant // *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1992. Vol. 16. P. 572–575.

6. Cardno, A. Quantitative genetics / A. Cardno, P. McGuffin // In: P. McGuffin, M. Owen, I. I. Gottesman / *Psychiatric Genetics and Genomics*. Oxford: Oxford University Press., 2002. P. 31–53.

7. Goodwin, D. W. Drinking problems in adopted and nonadopted sons of alcoholics / D. W. Goodwin [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1974. Vol. 31. P. 164–169.

8. Goodwin, D. W. Psychopathology in adopted and nonadopted daughters of alcoholics / D. W. Goodwin [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1977. Vol. 34. P. 1005–1009.

9. Ball, D. Substance misuse / D. Ball, D. Collier // In: P. McGuffin, M. J. Owen, I. I. Gottesman, editors. *Psychiatric Genetics and Genomics*/ Oxford: Oxford University Press., 2002. P. 267–302.

10. Ball, D. Genomics / D. Ball, M. Pembrey, D. N. Stevens // In: D. Nutt [et al.] / *Drugs and the Future*. London: Academic Press., 2007. P. 89–131.

11. Li, M. D. The genetics of smoking related behavior: a brief review / M. D. Li // *J. Med. Scinc.* 2003. Vol. 326. P. 168–73.

12. Tsuang, M. T. Genetic influences on DSM-III-R drug abuse and dependence: a study of 3372 twin pairs / M. T. Tsuang [et al.] // *Am J. Med. Genet.* 1996. Vol. 67. P. 473–477.

13. Tsuang, M. T. The Harvard Twin Study of Substance Abuse: what we have learned / M. T. Tsuang [et al.] // *Harv. Rev. Psychiatry*. 2001. Vol. 9. P. 267–279.

14. Karkowski, L. M. Multivariate assessment of factors influencing illicit substance use in twins from female–female pairs / L. M. Karkowski, C. A. Prescott, K.

S. Kendler // *Am J. Med. Genet.* 2000. Vol. 96. P. 665–670.

15. Kendler, K. S. Illicit psychoactive substance use, heavy use, abuse, and dependence in a US population-based sample of male twins / K. S. Kendler [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2000. Vol. 57. P. 261–269.

16. Sham, P. Linkage and association / P. Sham, P. McGuffin // In: P. McGuffin, M. Owen, I. I. Gottesman. *Psychiatric Genetics and Genomics.* Oxford: Oxford University Press., 2002. P. 55–73.

17. Gusella, J. F. Huntington's disease: seeing the pathogenic process through a genetic lens / J. F. Gusella, M. E. MacDonald // *Trends Biochem. Sci.* 2006. Vol. 31. P. 533–540.

18. Reich, T. Genome-wide search for genes affecting the risk for alcohol dependence / T. Reich [et al.] // *Am J. Med. Genet.* 1998. Vol. 81. P. 207–215.

19. Hesselbrock, V. Genetics and alcoholism: the COGA Project / V. Hesselbrock [et al.] // In: D. P. Agarwal, H. K. Seitz. *Alcohol in Health and Disease.* New York: Marcel Dekker Inc., 2001. P. 103–24.

20. Long, J. C. Evidence for genetic linkage to alcohol dependence on chromosomes 4 and 11 from an autosome-wide scan in an American Indian population / J. C. Long [et al.] // *Am J. Med. Genet.* 1998. Vol. 81. Vol. 216–221.

21. Hill, S. Y. A genome wide search for alcoholism susceptibility genes / S. Y. Hill [et al.] // *Am J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2004. Vol. 128. P. 102–13.

22. Kuo, P. H. Identification of susceptibility loci for alcohol-related traits in the Irish Affected Sib Pair Study of Alcohol Dependence / P. H. Kuo [et al.] // *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2006. Vol. 30. P. 1807–1816.

23. Prescott, C. A. Genomewide linkage study in the Irish Affected Sib Pair Study of Alcohol Dependence: evidence for a susceptibility region for symptoms of alcohol

dependence on chromosome 4 / C. A. Prescott [et al.] // *Mol. Psychiatry*. 2006. Vol. 11. P. 603–611.

24. Prescott, C. A. The Irish Affected Sib Pair Study of Alcohol Dependence: study methodology and validation of diagnosis by interview and family history / C. A. Prescott [et al.] // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2005. Vol. 29. P. 417–429.

25. Ehlers, C. L. Genomic screen for loci associated with alcohol dependence in Mission Indians / C. L. Ehlers [et al.] // *Am. J. Med. Genet. (B Neuropsychiatr. Genet.)*. 2004. Vol. 129. P. 110–115.

26. Wolff, P. H. Ethnic differences in alcohol sensitivity / P. H. Wolff // *Science*. 1972. Vol. 175. P. 449–50.

27. Higuchi, S. Influence of genetic variations of ethanol-metabolizing enzymes on phenotypes of alcohol-related disorders / S. Higuchi [et al.] // *Ann. NY Acad. Scin.* 2004. 1025. P. 472–480.

28. Yin, S. J. Functional polymorphism of ADH and ALDH / S. J. Yin, D. P. Agarwal // In: D. P. Agarwal, H. K. Seitz. *Alcohol in Health and Disease*. New York: Marcel Dekker, 2001. P. 1–26.

29. Petersen, E. N. The pharmacology and toxicology of disulfiram and its metabolites / E. N. Petersen // *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 1992. Vol. 369. P. 7–13.

30. Chick, J. Safety issues concerning the use of disulfiram in treating alcohol dependence / J. Chick // *Drug Saf.* 1999. Vol. 20. P. 427–435.

31. Harada, S. Mechanism of alcohol sensitivity and disulfiram–ethanol reaction / S. Harada, D. P. Agarwal, H. W. Goedde // *Subst. Alcohol. Actions. Misuse*. 1982. Vol. 3. P. 107–115.

32. Higuchi, S. Alcohol and aldehyde dehydrogenase polymorphisms and the risk

for alcoholism /S. Higuchi [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. 1995. Vol. 152. P. 1219–1221.

33. Agarwal, D. P. Genetic variation in alcohol metabolizing enzymes: implications in alcohol use and abuse / D. P. Agarwal, H. W. Goedde // *Prog. Clin. Biol. Res.* 1987. Vol. 241. P. 121–39.

34. Chen, Y. C. Alcohol metabolism and cardiovascular response in an alcoholic patient homozygous for the ALDH2\*2 variant gene allele / Y. C. Chen [et al.] // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1999. Vol. 23. P. 1853–60.

35. Higuchi, S. New findings on the genetic influences on alcohol use and dependence / S. Higuchi, S. Matsushita, H. Kashima // *Curr. Opin. Psychiatry*. 2006. Vol. 19. P. 253–265.

36. Dick, D. M. Candidate genes for alcohol dependence: a review of genetic evidence from human studies / D. M. Dick, T. Foroud // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2003. Vol. 27. P. 868–789.

37. Dick, D. M. The genetics of alcohol dependence / D. M. Dick, L. J. Bierut // *Curr. Psychiatry Rep.* 2006. Vol. 8. P. 151–157.

38. Saxon, A. J. Genetic determinants of addiction to opioids and cocaine / A. J. Saxon, M. R. Oreskovich, Z. Brkanac // *Harv. Rev. Psychiatry*. 2005. Vol. 13. P. 218–232.

39. Kreek, M. J. Pharmacogenetics and human molecular genetics of opiate and cocaine addictions and their treatments / M. J. Kreek [et al.] // *Pharmacol. Rev.* 2005. Vol. 57. P. 1–26.

40. Arinami, T. Polymorphisms in genes involved in neurotransmission in relation to smoking / T. Arinami, H. Ishiguro, E. S. Onaivi // *Eur. J. Pharmacol.* 2000. Vol. 410. P. 215–226.

41. Al, K. N. Genetic influences on smoking: a brief review / K. N. Al, R. F.

Tyndale // Ther. Drug Monit. 2005. Vol. 27. P. 704–709.

42. Munafo, M. The genetic basis for smoking behavior: a systematic review and meta-analysis / M. Munafo [et al.] // Nicotine Tob. Res. 2004. Vol. 6. P. 583–597.

43. Li, M. D. The genetics of nicotine dependence / M. D. Li // Curr. Psychiatry Rep. 2006. Vol. 8. P. 158–164.

44. Saccone, S. F. Cholinergic nicotinic receptor genes implicated in a nicotine dependence association study targeting 348 candidate genes with 3713 SNPs / S. F. Saccone [et al.] // Hum. Mol. Genet. 2007. Vol. 16. P. 36–49.

45. Buckland, P. R. Genetic association studies of alcoholism – problems with the candidate gene approach / P. R. Buckland // Alcohol Alcohol. 2001. Vol. 36. P. 99–103.

46. Gottesman, I. I. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions / I. I. Gottesman, T. D. Gould // Am. J. Psychiatry. 2003. Vol. 160. P. 636–645.

47. Dick, D. M. Endophenotypes successfully lead to gene identification: results from the collaborative study on the genetics of alcoholism / D. M. Dick [et al.] // Behav. Genet. 2006. Vol. 36. P. 112–126.

48. Edenberg, H. J. Variations in GABRA2, encoding the alpha 2 subunit of the GABA(A) receptor, are associated with alcohol dependence and with brain oscillations / H. J. Edenberg [et al.] // Am. J. Hum. Genet. 2004. Vol. 74. P. 705–714.

49. Lusher, J. A contemporary investigation into vulnerability factors of alcoholism: a distinct substance of abuse / J. Lusher, C. Chandler, D. Ball // In: R. Yoshida. Trends in Alcohol Abuse and Alcoholism Research. New York: Nova Science Publishers, 2006. P. 219–279.

50. Lusher, J. M. Dopamine D4 receptor gene (DRD4) is associated with novelty

seeking (NS) and substance abuse: the saga continues / J. M. Lusher, C. Chandler, D. Ball // *Mol. Psychiatry*. 2001. Vol. 6. P. 497–499.

51. Schena, M. Microarrays: biotechnology's discovery platform for functional genomics / M. Schena [et al.] // *Trends Biotechnol.* 1998. Vol. 16. P. 301–306.

52. Schmith, V. D. Pharmacogenetics and disease genetics of complex diseases / V. D. Schmith [et al.] // *Cell. Mol. Life Scin.* 2003. Vol. 60. P. 1636–1346.

53. Uhl, G. R. Molecular genetics of nicotine dependence and abstinence: whole genome association using 520 000 SNPs / G. R. Uhl [et al.] // *BMC Genet.* 2007. Vol. 8. P. 10.

54. Bierut, L. J. Novel genes identified in a high-density genome wide association study for nicotine dependence / L. J. Bierut [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* 2007. Vol. 16. P. 24–35.

55. Fisher, P. J. DNA pooling identifies QTLs on chromosome 4 for general cognitive ability in children / P. J. Fisher [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* 1999. Vol. 8. P. 915–922.

56. Caspi, A. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene/ A. Caspi [et al.] // *Science* 2003. Vol. 301. P. 386–389.

57. Caspi, A. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children / A. Caspi [et al.] // *Science* 2002. Vol. 297. P. 851–854.

58. Kaufman, J. Genetic and environmental predictors of early alcohol use / J. Kaufman [et al.] // *Biol. Psychiatry*. 2007. Vol. 61. P. 1228–1234.

59. Dick, D. M. Marital status, alcohol dependence, and GABRA2: evidence for gene–environment correlation and interaction / D. M. Dick [et al.] // *J. Stud. Alcohol.*

2006. Vol. 67. P. 185–94.

60. Lusher, J. Alcohol dependence and the alcohol Stroop paradigm: evidence and issues / J. Lusher, C. Chandler, D. Ball // *Drug Alcohol Depend.* 2004. Vol. 75. P. 225–231.

61. Uhl, G. R. Molecular genetics of substance abuse vulnerability: remarkable recent convergence of genome scan results / G. R. Uhl // *Ann. NY Acad. Sci.* 2004. Vol. 1025. P. 1–13.

62. Uhl, G. R. ‘Higher order’ addiction molecular genetics: convergent data from genome-wide association in humans and mice /G. R. Uhl [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* 2007. Available from: <http://hinari-gw.who.int/whalecomdx.doi.org> (доступ 20 ноября 2007).

63. Bittles, A. H. The costs of human inbreeding and their implications for variations at the DNA level / A. H. Bittles, J. V. Neel // *Nat. Genet.* 1994. Vol. 8. P. 117–121.