

Исследование полиморфизмов ряда генов нейромедиаторной системы головного мозга и опиоидной рецепции у наркотизирующихся

Черепкова Е.В.¹, Грибачева И.А.²

The research of genes series polymorphisms of brain neurotransmitter system and of the opioid reception at narcotized persons

Cherepkova Ye.V., Gribacheva I.A.

¹ Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, г. Новосибирск

² Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

© Черепкова Е.В., Грибачева И.А.

Определены частоты аллелей и генотипов полиморфизмов гена *DRD4* (VNTR), гена *DAT* (VNTR), гена *5-HTT* (VNTR и ID) и гена *OPRM1* (SNP) у лиц мужского пола, русской национальности, употребляющих наркотические вещества. Выявлено, что генотип 4/3 встречается только у лиц, употребляющих наркотические средства, наиболее часто во всех группах определялся полиморфизм гена *DRD4* генотип 4/4. Установлено, что полиморфизм гена *DAT* у наркотизирующихся представлен достаточно высокой долей генотипов 9/10 и 10/10, но в остальных группах распределение такое же. У наркотизирующихся и в контрольной группе высока доля носителей генотипа I/D гена *5HT2A*, генотип D/D встречается только у лиц, употребляющих наркотические вещества. Генотип 10/10 гена *5HT2A* встречается чаще, чем в популяционной группе, что соответствует литературным данным.

Ключевые слова: гены *DRD4*, *DAT*, *5-HTT*, *OPRM1*, наркомания.

Alleles frequencies and polymorphisms genotypes frequencies of gene *DRD4* (VNTR), gene *DAT* (VNTR), gene *5-HTT* (VNTR and ID) and gene *OPRM1* (SNP) were investigated at Russian males taking narcotic substances. It was determined that genotype 4/3 occurs only at persons taking narcotic substances, the most often occurring polymorphism of gene *DRD4* is genotype 4/4 in all groups. It was detected that the polymorphism of gene *DAT* at narcotized persons is presented by the high enough part of genotypes 9/10 and 10/10, but in the rest of groups the distribution is the same. At narcotized persons and in the control group, the carriers' part of genotype I/D of gene *5HT2A* is high. The genotype D/D occurs only at persons taking narcotic substances. The genotype 10/10 of gene *5HT2A* occurs more often than in population group, which conforms to the literature data.

Key words: *DRD4*, *DAT*, *5HT2A*, *OPRM1* genes, drug addiction, narcomania.

УДК 616.89-008.441.33/485

Введение

Несмотря на то что в потреблении наркотиков Россия отстает от западных стран, по сведениям Организации Объединенных Наций, она лидирует в употреблении наиболее смертоносных инъективных наркотических средств. По данным исследований Российской академии государственной службы при Президенте РФ, наркомания выделена как мощнейший фактор сверхсмертности среди молодежи [5, 23]. Средняя продолжительность жизни наркомана, употребляющего героин, не превышает 5—7 лет. Наркологическим лечением добиваются только того, что лишь меньшинство пациентов не возвращаются к наркотикам в течение одного года [5].

На международной конференции 1996 г. Института медицины Национальной академии наук США дано определение зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) как заболевания мозга, являющегося результатом взаимодействия генетических, биологических и психосоциальных факторов, а также влияния окружающей среды [10], т.е. генетическому компоненту отводится ведущее место [19]. Изучение генетических маркеров предрасположенности к зависимости от ПАВ позволяет определять группы биологического риска и разрабатывать специальные меры профилактики [6]. Предполагают, что в основе развития наркологического процесса лежат индивидуальные особенности функционирования нейромедиаторных систем и

их компенсаторных возможностей при длительном воздействии наркотических веществ. Данные различия в функционировании нейрональных систем и опиоидной рецепции обуславливают неодинаковую степень восприимчивости к определенным наркотическим веществам как отдельных лиц, так и этнических групп [4]. Именно это послужило основанием для изучения генов нейромедиаторных систем [20] и опиоидной рецепции [7]. Ген дофаминавого рецептора 4-подтипа (*DRD4*) рассматривается как ген-кандидат при наркоманиях [2], так как высокополиморфный участок тандемного повтора (*VNTR*) в 3-м экзоне может быть связан с разными функциональными модификациями. Ген дофаминавого транспортера (*DAT*) с *VNTR* в 3'-нетранслируемой области гена исследуется как ген-кандидат в предрасположенности к наркомании и психическим расстройствам. Ген серотонинового транспортера подкласса 4-подтипа (*5-HTT*) имеет два полиморфных маркера, ассоциирующихся с употреблением ПАВ: *VNTR* и *ID*. Ген мю-опиоидного рецептора (*OPRM1*) с однонуклеотидным полиморфизмом (SNP) 118A-G также рассматривается как ген-кандидат при опиоидной зависимости.

Учитывая, что отсутствуют данные об ассоциации полиморфизмов генов нейромедиаторных систем и опиоидной рецепции с наркоманией в сибирской популяции, представлялось целесообразным провести частотный анализ распределения генотипов ген-кандидатов у наркотизирующихся и в общей популяции Сибирского региона.

Материал и методы

Исследуемый контингент составляли лица мужского пола (93 человека) русской национальности в возрасте от 10 до 33 лет, обратившиеся за специализированной помощью в стационары г. Новосибирска в связи с употреблением опиоидов, каннабиноидов, летучих органических растворов, а также с психическими и поведенческими расстройствами, вызванными приемом психоактивных веществ группы опиоидов и каннабиноидов. Генетическое исследование включало определение частот генотипов и аллелей изучаемых генов-кандидатов. На данном этапе были исследованы полиморфизмы следующих генов: дофаминавого рецептора 4-подтипа (*DRD4*, *VNTR*), дофамин-транспортного белка (*DAT*, *VNTR*), серотонинового транспортера (*5-HTT*, *ID* и *VNTR*) и мю-опиоидного

рецептора (*OPRM1*, 118A-G). В контрольную группу был включен 41 человек — мужчины аналогичного возраста из общей популяции. Для более точного определения частот генотипов и аллелей в популяции были использованы данные генотипирования по генам *DRD4* и *DAT* 839 мужчин и женщин, жителей г. Новосибирска, в возрасте 25—64 лет (популяционная группа). Генотипирование изучаемых полиморфизмов генов *DRD4*, *DAT*, *5HT2A*, *OPRM1* проводилось по опубликованным методикам [8, 11, 14—16, 18, 21, 22]. Генотипирование выполнено в лаборатории молекулярно-генетических исследований НИИ терапии СО РАМН (г. Новосибирск).

Результаты и обсуждение

В группе молодых людей, употребляющих ПАВ (93 человека), частота генотипа 4/4 гена дофаминавого рецептора 4-подтипа (*DRD4*) составила 80,0%, в контрольной группе — 65,9%, в популяционной — 57,9%. С невысокой частотой представлены среди наркотизирующихся носители генотипа 2/2 (6,7%), как и в популяционной группе (в 6,1% наблюдений), в контрольной группе данный генотип отсутствовал. Значительно реже среди употребляющих ПАВ встречались носители генотипа 4/2 (3,2%), как и у мужчин контрольной группы (12,2%), в общей популяции данный генотип не встречался. Носители генотипа 4/3 были только среди наркотизирующихся (6,7%). Распределение остальных генотипов, обнаруженных в контрольной и популяционной группах, представлено в табл. 1. Частотное распределение аллелей показало, что во всех группах наиболее часто представлены носители аллеля 4. На втором месте у наркотизирующихся и в популяции находится аллель 2, в контрольной он стоит на третьем месте. Аллели 3 и 5 в группе лиц, употребляющих наркотические вещества, встречаются реже относительно других. Данные аллели представлены в популяционной группе, в контрольной их нет. Остальные аллели в указанных группах менее представлены, как следует из данных табл. 1.

Встречаемость генотипа 9/9 гена *DAT* у пациентов с употреблением ПАВ (в 9,7% случаев) была практически такой же, как в контрольной группе (9,8%), в популяционной группе мужчин в 3 раза меньше (3,7%). Генотип 9/10 гена в равных пропорциях присутствовал у обследуемых всех групп: 35,5% у паци-

ентов, в контрольной и популяционной группах по 36,6%. Гомозиготный генотип 10/10 наблюдался одинаково (в 54,8%) у представителей основной и популяционной групп, почти так же в контрольной (53,7%). Схожая ситуация по группам и в носительстве аллелей 9 и 10. Встречаемость других генотипов и аллелей в популяционной группе представлена в табл. 2.

Таблица 1

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма VNTR гена DRD4 у наркотизирующихся и в популяции мужчин г. Новосибирска

Показатель	Наркоманы		Популяция		Контроль	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Генотипы						
2/2	6	6,7	26	6,1	0	0
2/3	0	0	1	0,2	0	0
2/4	0	0	53	12,5	0	0
2/5	0	0	2	0,5	0	0
2/6	0	0	10	2,4	0	0
2/7	0	0	1	0,2	0	0
3/3	0	0	8	1,9	0	0
3/4	0	0	24	5,6	0	0
3/7	0	0	2	0,5	0	0
4/2	3	3,2	0	0	5	12,2
4/3	6	6,7	0	0	0	0
4/4	72	80	246	57,9	27	65,9
4/5	3	3,3	4	0,9	0	0
4/6	0	0	18	4,2	7	17,1
4/7	0	0	9	2,1	1	2,4
4/8	0	0	1	0,2	0	0
5/5	0	0	3	4,7	0	0
5/6	0	0	2	0,5	0	0
6/6	0	0	9	2,1	0	0
6/7	0	0	0	0	1	2,4
7/7	0	0	3	0,7	0	0
Аллели						
2	15	8,3	119	14,1	5	6,1
3	6	3,3	43	5,1	0	0
4	156	86,7	601	71,2	67	81,7
5	3	1,7	14	1,7	0	0
6	0	0	48	5,7	8	9,8
7	0	0	18	2,1	2	2,4
8	0	0	1	0,1	0	0

У лиц, склонных к использованию наркотических средств, более чем в половине случаев (61,3%) имело место носительство гетерозиготного генотипа I/D гена рецептора серотонина подкласса 5HT2A (HTT ID), в трети случаев (29,0%) — гомозиготного генотипа I/I и реже (9,7%) — гомозиготного генотипа D/D, который отсутствует в контрольной группе. В группе контроля генотип I/D наблюдался со схожей частотой ((61,0 ± 7,6%), а генотип I/I — в 39,0% случаев. Значимых различий в выборках по частотам генотипов

I/D HTT-гена не обнаружено, наблюдается тенденция к меньшей встречаемости в группе пациентов генотипа I/I по сравнению с контрольной. По частоте аллелей I и D, как видно из табл. 3, можно отметить некоторое повышение доли носителей аллеля I в группе контроля, а носителей генотипа D — среди наркотизирующихся (табл. 4).

Таблица 2

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма VNTR гена DAT у наркотизирующихся и в популяции мужчин г. Новосибирска

Показатель	Наркоманы		Популяция		Контроль	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Генотипы						
8/8	0	0	4	1,0	0	0
9/9	9	9,7	15	3,7	4	9,8
6/10	0	0	3	0,7	0	0
8/10	0	0	1	0,2	0	0
9/10	33	35,5	149	36,6	15	36,6
10/10	51	54,8	223	54,8	22	53,7
10/11	0	0	4	1,0	0	0
10/12	0	0	1	0,2	0	0
11/11	0	0	7	1,7	0	0
Аллели						
6	0	0	3	0,4	0	0
8	0	0	9	1,1	0	0
9	51	27,4	179	22	23	28
10	135	72,5	604	7,2	59	72
11	0	0	18	2,2	0	0
12	0	0	1	0,1	0	0

Таблица 3

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма ID гена HTT у наркотизирующихся и в популяции мужчин г. Новосибирска

Показатель	Наркоманы		Контроль	
	Абс.	%	Абс.	%
Генотипы				
I/I	9	29	16	39
I/D	19	61,3	25	61
D/D	3	9,7	0	0
Аллели				
I	37	59,7	57	69,5
D	25	40,3	25	30,5

Таблица 4

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма VNTR гена HTT у наркотизирующихся и в популяции мужчин г. Новосибирска

Показатель	Наркоманы		Контроль	
	Абс.	%	Абс.	%
Генотипы				
10/10	18	19,4	5	12,2
10/12	42	45,2	17	41,5
12/12	33	35,5	19	46,3
Аллели				
10	78	41,9	27	32,9
12	108	58,1	55	67,1

Носители генотипа 10/12 гена *HTT* среди основной группы представлены менее чем в половине случаев (45,2%), такая же частота носителей 10/12 и в контрольной группе (41,5%). Можно отметить, что среди употребляющих ПАВ носители генотипа 10/10 определялись несколько чаще (19,4 против 12,2% в контрольной), а генотипа 12/12 реже (35,5 против 46,3% в контрольной группе). Соотношение частоты аллелей 10 и 12 (см. табл. 3) аналогично распределению данных генотипов.

Носители генотипа А/А гена *OPRM1* среди наркотизирующихся встречаются в (67,7 ± 4,8)% случаев, меньшую долю представляли носители генотипа А/Г (29,0%) и генотипа G/G (3,2%). В контрольной группе носители генотипа А/А составили (73,7 ± 7,0)%, А/Г — (23,7 ± 6,8)%, G/G — (2,6 ± 2,5)%. Соответственно, в обеих группах высока доля аллеля А (табл. 5).

Таблица 5

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма VNTR гена *OPRM1*

у наркотизирующихся и в популяции мужчин г. Новосибирска

Показатель	Наркоманы		Контроль	
	Абс.	%	Абс.	%
Генотипы				
А/А	63	67,7	29	73,7
А/Г	27	29	9	23,7
Г/Г	3	3,2	1	2,6
Аллели				
А	153	82,6	67	85,9
Г	33	17,4	11	14,1

По данным литературы, посвященной генетическим исследованиям, установлено, что некоторые психические и эмоциональные характеристики человека связаны с полиморфизмом 3-го экзона гена нейромедиаторной системы дофамина рецептора 4-подтипа (*DRD4*). При обследовании лиц, страдающих наркоманией, была обнаружена повышенная частота встречаемости длинных аллелей VNTR полиморфизма гена *DRD4*, т.е. выявление носительства семи тандемных повторов в 3-м экзоне гена *DRD4* дает основание отнести обследуемого субъекта к группе высокого биологического риска в отношении наркотической зависимости [1—3].

В обследуемой группе молодых людей мужского пола по сравнению с контрольной и популяционной группой мужчин следует отметить тенденцию к нако-

плению носителей гомозиготного генотипа 4/4 гена дофамина рецептора 4-подтипа (*DRD4*). Генотип 4/2 гена *DRD4* у пациентов представлен намного реже, чем у мужчин контрольной группы, генотип 4/5 чаще, чем в популяционной. Только среди наркотизирующихся отмечено присутствие носителей генотипа 4/3. В отличие от данных по наркозависимым европейским и русским популяциям других регионов России о преобладании среди наркоманов носителей длинных аллелей в сибирской популяции встречаются короткие аллели. Хотя нельзя исключить, что недостаточное разнообразие аллелей, представленных в группе больных, обусловлено отчасти ее небольшим размером. Длинные аллели представлены в общей популяции.

Одним из важнейших функциональных белков нейромедиаторной дофаминовой системы является дофамин-транспортный белок, с помощью которого осуществляется обратный захват медиатора пресинаптической мембраной [1]. Поглощение дофамина осуществляется через активный чрезмембранный перенос с помощью белкового транспортера дофамина. В связи с этим ген дофамина транспортера (*DAT*), картированный на коротком плече хромосомы 5 (5p15.3), может рассматриваться как один из генов предрасположенности к развитию наркоманий и психических заболеваний. Особое внимание исследователей привлек 4-нуклеотидный тандемный повтор (VNTR) в 3'-нетранслируемой области гена. Среди больных опийной наркоманией наблюдалось преобладание гомозигот 10/10, а также гетерозигот 9/10. Аллель 9 предложено рассматривать в качестве аллеля риска алкоголизма и наркомании [6, 13—15].

В генотипе у пациентов, употребляющих ПАВ, сибирской популяции прослеживается отчетливая тенденция к увеличению встречаемости генотипов 9/10 и 10/10 гена дофамин-транспортного белка (*DAT*), что соответствует литературным данным. Но в контрольной и популяционной группах распределение исследуемых генотипов гена *DAT* было аналогичным. Имеется тенденция к увеличению частоты генотипа 9/9 гена *DAT* у лиц с употреблением наркотических средств и в контрольной группе по сравнению с популяционной группой.

Как известно, серотонин участвует в регуляции сложных поведенческих реакций. Имеются доказательства участия серотонина мозга в регуляции потребления наркотиков [6]. При изучении предрасположенности к

нервно-психическим заболеваниям, в том числе к наркомании, особое внимание уделяется изучению генетического полиморфизма переносчика серотонина (ген *5-HTTLPR*), выполняющего функцию обратного транспорта серотонина в пресинаптическое пространство. При изучении VNTR-полиморфизмов во 2-м интроне гена переносчика серотонина обнаружена ассоциация гомозиготных генотипов, в частности 10/10, с наркотизацией у мужчин [2, 6]. В ряде публикаций обнаружена и подтверждена ассоциация полиморфных маркеров гена *5-HTT* (в основном маркера, локализованного в области промотора *5-HTTLPR*) как с алкоголизмом, так и с наркоманией [17].

Среди наркотизирующихся сибирской популяции несколько чаще представлены носители генотипа 10/12, чем в контрольной группе. Генотип 10/10 встречается у лиц с употреблением ПАВ чаще, чем в контрольной группе. Среди наркотизирующихся больше носителей аллеля 10. Различия не достигают уровня статистической достоверности, возможно, из-за небольшого размера групп.

Рассматривая I/D-полиморфизм гена *5HT2A*, следует отметить, что у наркотизирующихся и в контрольной группе чаще представлен генотип I/D. Носители генотипа D/D присутствуют только среди лиц, употребляющих наркотические средства. В основной группе больше носителей генотипа D.

Действие опиатов на организм опосредовано через опиоидные рецепторы. Выявлена ассоциация наркомании с генами определенных аллелей опиоидных рецепторов. Существуют доказательства того, что генетическая вариабельность гена мю-опиоидных рецепторов (*MOR*) определяет предрасположенность к злоупотреблению человеком различными нейротропными веществами [9]. Наиболее распространенным в кодируемой области гена *OPRM1* является однонуклеотидный полиморфизм (SNP) 118A-G. Действие β-эндорфина в 3 раза сильнее именно у носителей 118A-G-варианта рецептора, вследствие чего данный генетический полиморфизм рассматривают как маркер предрасположенности к употреблению ПАВ [7].

В сибирской популяции, как в обследуемой группе, так и в контрольной, самый частый генотип A/A гена *OPRM1*, меньше всего представлен генотип G/G. Генотип A/G у наркотизирующихся встречался чаще. В исследуемой и контрольной группах одинаково часто встречается генотип A/A, реже генотип G/G, т.е. в

исследуемой и контрольной группах одинаково часто встречается генотип A/A, реже генотип G/G. В сибирской популяции не подтверждено накопление носителей A/G-генотипа гена *OPRM1* у лиц, употребляющих наркотические вещества.

Заключение

Полученные в ходе исследования результаты позволяют выделить определенные тенденции в распределении генотипов у наркотизирующихся и в популяции. Наиболее встречающийся полиморфизм гена *DRD4* во всех группах генотип 4/4, генотип 4/3 встречается только у лиц, употребляющих наркотические средства. Длинные аллели, ассоциируемые с употреблением ПАВ, наблюдаются в общей сибирской популяции мужчин и женщин. Полиморфизм гена *DAT* у наркотизирующихся представлен достаточно высокой долей генотипов 9/10 и 10/10, но в остальных группах распределение такое же. В основной группе генотип 10/10 гена *5HT2A* встречается чаще, чем в популяционной, что соответствует литературным данным. Среди наркотизирующихся и в контрольной группе высока доля носителей генотипа I/D гена *5HT2A*, генотип D/D встречается только у лиц, употребляющих наркотические вещества. По полиморфизму гена *OPRM1* распределение генотипов в группах без особых отличий, наиболее часто встречается генотип A/G.

Отмечено, что в Сибири широко распространено употребление и формирование активной зависимости от алкоголя и наркотических средств. В основном злоупотребление ПАВ объясняется традиционнокультуральной особенностью сибирского менталитета. Однако в соседних республиках, где наркотические средства являются значительно более доступными, зависимость от них распространена меньше (зависимость может не сформироваться даже после многократного употребления ПАВ). Соответственно, можно предположить, что склонность к употреблению ПАВ обусловлена не только традиционно-культуральными особенностями сибирской популяции, но и, возможно, ее генетическими особенностями.

Литература

1. Анохина И.П., Иванец Н.Н., Шамакина И.Ю. и др. Современные проблемы генетики зависимости от психоактивных веществ // Наркология. 2004. № 6. С. 71—77.
2. Бочков Н.П., Асанов А.Ю., Аксенова М.Г. и др. Генетические факторы в этиологии и патогенезе наркоманий (об-

- зор литературы) // Наркология. 2003. № 1. С. 7—14.
3. *Галева А.Р., Гареева А.Э., Юрьев Е.Б., Хуснутдинова Э.К.* Оценка VNTR-полиморфизма в генах переносчиков серотонина и дофамина у мужчин с опийной наркоманией // Молекул. биология. 2002. Т. 36, № 4. С. 593—598.
 4. *Минко А.И., Линский И.В.* Наркология. М., 2004. С. 736.
 5. *Халтурина Д.А., Коротаев А.В.* Алкоголь и наркотики как важнейшие факторы демографического кризиса в России // Наркология. 2006. № 3. С. 43—49.
 6. *Agatsuma S., Hiroi N.* Genetic basis of drug dependence and comorbid behavioral traits // Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi. 2004. Jun. V. 24 (3). P. 137—145.
 7. *Bond C., LaForge K.S., Tian M. et al.* Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction // Proc. Nat. Acad. Sci. 1998. V. 95. P. 9608—9613.
 8. *Chong R., Oswald L., Yang X. et al.* The Mu-Opioid Receptor Polymorphism A118G Predicts Cortisol Responses to Naloxone and Stress // Neuropsychopharmacology. 2006. V. 31. P. 204—211.
 9. *Contet C., Kieffer B.L., Befort K.* Mu opioid receptor: a gateway to drug addiction // Curr. Opin. Neurobiol. 2004. Jun. V. 14 (3). P. 370—378.
 10. *Dispelling the myth about addiction.* National Academy Press, Wash. D.C., 1997.
 11. *Gelernter J., Kranzler H., Cubells J.* Genetics of two mu opioid receptor gene (OPRM1) exon I polymorphisms: population studies, and allele frequencies in alcohol- and drug-dependent subjects // Molecular Psychiatry. 1999. V. 4. P. 476—483.
 12. *Gerra G., Garofano L., Santoro G. et al.* Association between low-activity serotonin transporter genotype and heroin dependence: behavioral and personality correlates // Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet. 2004. Apr. V. 1, № 126 (1). P. 37—42.
 13. *Glatt S.J., Bousman C., Wang R.S. et al.* Evaluation of OPRM1 variants in heroin dependence by family-based association testing and meta-analysis // Drug Alcohol Depend. 2007. Oct. V. 8, № 90 (2—3). P. 159—165.
 14. *Heils A., Teufel A., Petri S et al.* Allelic Variation of Human Serotonin Transporter Gene Expression // J. Neurochemistry. 1996. V. 66, № 6. P. 2621—2624.
 15. *Janicki P.K., Schuler G., Francis D. et al.* A Genetic Association Study of the Functional A118G Polymorphism of the Human — Opioid Receptor Gene in Patients with Acute and Chronic Pain // Anesth. Analg. 2006. V. 103. P. 1011—1017.
 16. *Kang M., Palmatier M., Kiddm K.* Global Variation of a 40-bp VNTR in the 39-Untranslated Region of the Dopamine Transporter Gene (SLC6A3) // Biol. psychiatry. 1999. V. 46. P. 151—160.
 17. *Lee N.M., Smith A.P.* Opioid receptor polymorphisms and opioid abuse // Pharmacogenomics. 2002. Mar. V. 3 (2). P. 219—227.
 18. *Lichter J.B., Barr C.L., Kennedy J.L. et al.* A hypervariable segment in the human dopamine receptor D4 (DRD4) gene // Hum. Mol. Genet. 1993. V. 2. P. 767—773.
 19. *Roques Bernard P.* La dangerosité des drogues: Mécanismes neurobiologiques des addictions et approches thérapeutiques // Med. sci. 2000. V. 16, № 12. P. 1346—1354.
 20. *Saxon A.J., Oreskovich M.R.* Genetic determinants of addiction to opioids and cocaine // Brkanac. Z. Harv. Rev. Psychiatry. 2005. Jul. — Aug. V. 13 (4). P. 218—232.
 21. *Schmidta D., Foxb N., Perez-Edgarb K et al.* Association of DRD4 with attention problems in normal childhood development // Psychiatric Genetics 8 January 2001. № 11. P. 25—29.
 22. *Stöber G., Jatzke S., Heils A. et al.* Susceptibility for schizophrenia is not influenced by a functional insertion/deletion variant in the promoter of the serotonin transporter gene // Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci. 1998. № 248. P. 82—86.
 23. *United Nations.* World drugs Report 2004. N.Y.: United Nations, 2004. № 2. P. 195—208.

Поступила в редакцию 29.09.2009 г.

Утверждена к печати 15.10.2009 г.

Сведения об авторах

Е.В. Черепкова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории механизмов дизадаптации Научного центра клинической и экспериментальной медицины СО РАМН (г. Новосибирск).

И.А. Грибачева — д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии НГМУ (г. Новосибирск).

Для корреспонденции

Черепкова Елена Владимировна, тел. 8-952-901-8589, e-mail: india06@mail.ru

Грибачева Ирина Алексеевна, тел. 8-913-918-8221, e-mail: irengri@mail.ru