

УДК 577.2:616,577.2:579

# Влияние аллелей гена *ADH1B* и уровня образования на характер потребления алкоголя у российских мужчин

С. А. Боринская<sup>1,2\*</sup>, А. А. Ким<sup>1,3</sup>, А. В. Рубанович<sup>1</sup>, Н. К. Янковский<sup>1,3,4</sup><sup>1</sup>Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, 119991, Москва, ул. Губкина, 3<sup>2</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1<sup>3</sup>Московский государственный физико-технический институт (государственный университет), 141700, Московская обл., Долгопрудный, Институтский пер., 9<sup>4</sup>Биологический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, 119234, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 12

\*E-mail: borinskaya@vigg.ru

Поступила в редакцию 05.03.2013

**РЕФЕРАТ** Злоупотребление алкоголем является одной из основных причин низкой продолжительности жизни в Российской Федерации. На количество потребляемого алкоголя влияют как социальные, так и генетические факторы. К генетическим факторам относятся аллели генов алкогольдегидрогеназы (*ADH1B*) и альдегиддегидрогеназы (*ALDH2*). В представленном исследовании определены частоты аллелей этих генов в группе из 642 русских мужчин с установленным по данным опроса количеством потребляемого алкоголя и характером потребления (частота потребления, типы алкогольных напитков, наличие запоев). Из них 68 (10.6%) индивидов были гетерозиготными носителями аллеля *ADH1B\*48His* и 2 (0.3%) – носителями аллеля *ALDH2\*504Lys*. Впервые описано влияние аллелей гена *ADH1B* на характер потребления алкоголя в российских популяциях. У носителей аллеля *ADH1B\*48His* количество потребляемого алкоголя ниже в среднем на 21.6% (1733 г этанола в год). У русских мужчин с высшим образованием потребление алкоголя в среднем на 9.8% (793 г этанола в год) ниже, чем у мужчин со средним или начальным образованием. Таким образом, влияние генетического фактора (протективный эффект аллеля *ADH1B\*48His*) на снижение потребления алкоголя оказалось более значительным, чем ранее описанное влияние высшего образования. Оба фактора влияют также на опасные стили потребления алкоголя: запои и потребление суррогатов. Доля лиц с запоями среди носителей генотипа *Arg/Arg* составила 8.4%, тогда как среди носителей аллеля *His* запои не выявлены ( $OR = 12.6, P = 0.006$ ). Среди лиц с высшим образованием меньше доля потребляющих алкогольсодержащие суррогаты (0.6%), тогда как при более низком уровне образования частота потребления суррогатов выше – 6.0% ( $OR = 10.0, P = 0.004$ ). Высшее образование снижает также и вероятность наличия запоев. В представленной работе впервые оценено влияние аллелей гена *ADH1B* на количество потребляемого алкоголя и проведено сравнение роли генетических и социальных факторов, влияющих на характер потребления алкоголя у русских мужчин.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА** потребление алкоголя, социальные факторы, генетический полиморфизм, ген *ADH1B*.

## ВВЕДЕНИЕ

Злоупотребление алкоголем является одной из основных причин низкой продолжительности жизни в Российской Федерации. От трети до более половины смертей мужчин трудоспособного возраста составляют прямые и непрямые алкогольные потери [1–4].

Основная часть экзогенного этанола (до 80–90% экзогенного алкоголя) окисляется печеночными ферментами – алкогольдегидрогеназой (АДГ) и альдегиддегидрогеназой (АльДГ). Второе по значению

место (около 9%) принадлежит окислению микросомальными системами (цитохром P450), вклад окисления этанола каталазой в пероксисомах составляет примерно 1% [5–7].

У человека выявлено семь генов АДГ, различающихся уровнем экспрессии в разных тканях в разные периоды жизни [8]. Экзогенный этанол окисляется преимущественно ферментом, кодируемым геном *ADH1B*. Однонуклеотидный полиморфизм (замена G на A) в гене *ADH1B* соответствует замене Arg48His

в участке аминокислотной последовательности, влияющем на скорость работы фермента. АДГ, содержащая His48 (аллель *ADH1B\*48His*), в 100 раз более активна, чем вариант, несущий Arg (аллель *ADH1B\*48Arg*) [9, 10].

Ацетальдегид, образующийся при действии АДГ на этанол, окисляется до ацетата под действием АльДГ. До 95% ацетальдегида метаболизируется митохондриальной АльДГ, кодируемой геном *ALDH2* [11, 12]. Однонуклеотидный полиморфизм (также замена G на A) в гене *ALDH2* соответствует замене Glu504Lys в молекуле фермента. Вариант *ALDH2\*504Lys* соответствует неактивному ферменту. У гомозиготных носителей данного аллеля фермент нефункционален. АльДГ представляет собой гомотетрамер, даже одна нефункциональная субъединица в составе которого приводит к инактивации всего комплекса, поэтому активность данного фермента у гетерозигот не превышает 6% от активности у гомозиготных носителей аллеля *504Glu* [13].

Ацетат, полученный в результате окисления ацетальдегида, утилизируется в цикле трикарбоновых кислот с выделением конечных продуктов распада – углекислого газа и воды. При потреблении больших количеств экзогенного алкоголя последствия интоксикации определяются не столько токсичностью самого этанола, сколько чрезвычайно сильным влиянием продукта его окисления – ацетальдегида [6]. У носителей аллеля *ALDH2\*504Lys* (сниженная скорость детоксикации ацетальдегида) после приема алкоголя концентрация ацетальдегида в крови значительно повышена и сильнее выражены токсические эффекты [14]. Гетерозиготные носители аллеля *ALDH2\*504Lys* потребляют меньше алкоголя, чем индивиды, у которых аллель отсутствует, и имеют более низкий риск развития алкоголизма [15, 16]. Менее выраженным протективным эффектом обладает аллель *ADH1B\*48His* как в комбинации с аллелем *ALDH2\*504Lys* в популяциях японцев и корейцев [6, 16], так и без учета других аллелей у белых американцев [17] и австралийцев [18]. Влияние аллелей *ADH1B\*48His* и *ALDH2\*504Lys* на характер потребления алкоголя и количество потребляемого алкоголя в российских популяциях не установлено.

Частота аллеля *ALDH2\*504Lys* варьирует от 40% в популяциях Восточной Азии до менее 1–2% в популяциях Средней Азии. В европейских популяциях данный аллель практически отсутствует, в нескольких изученных группах русских обнаружен лишь один носитель данного аллеля [19]. Частота аллеля *ADH1B\*48His* максимальна также в популяциях Восточной Азии (70%), а в Европе варьирует от менее 1 до 8–10% [20]. В разных группах русских носителями аллеля *ADH1B\*48His* являются от 5 до 15% индиви-

дов, что соответствует частоте аллеля от 2.5–8% [20].

В данной статье представлены результаты изучения роли аллелей *ALDH2\*504Lys* и *ADH1B\*48His* в потреблении алкоголя русскими мужчинами.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Материалом для исследования послужили образцы крови 642 русских мужчин в возрасте от 22 до 59 лет, собранные во время «Ижевского исследования семей» в 2008–2009 годах [2, 21]. Известны результаты биохимического и иммунологического анализа каждого образца крови. Этническая принадлежность, уровень образования, характер потребления алкоголя и количество потребляемого алкоголя были установлены по опросу самих индивидов и их родственников. Опрос проводили специально обученные эксперты в соответствии с анкетой, разработанной для целей Ижевского исследования семей [2, 21]. Среди обследованных 24.6% (158 человек) имели высшее образование.

Респондентам задавали вопросы о количестве и частоте потребляемых алкогольных напитков (каждый день или почти каждый день, 3–4 раза в неделю, 1–2 раза в неделю, 1–3 раза в месяц, несколько раз в год, никогда или почти никогда). Количество потребляемых за один раз напитков каждого типа (пиво, вина, крепкие алкогольные напитки, суррогаты) фиксировали в привычных для жителей России единицах измерения (бутылка, граммы вина или крепких напитков). Объем чистого этилового спирта в выпитых за прошедший год напитках рассчитывали на основе частоты приема, объема потребления и крепости напитков. Концентрацию этанола в алкогольных напитках каждого типа определяли путем сбора данных с заводских этикеток напитков, продаваемых в Ижевске. Концентрацию алкоголя в водке дополнительно уточняли на основе лабораторных анализов. В расчетах было принято объемное содержание этанола в пиве – 4.5%, в вине – 12% и в крепких спиртных напитках – 43%. Для непьющего алкоголя (суррогатов) выясняли только частоту потребления, поскольку отсутствуют стандартные меры объема их потребления и невозможно установить содержание алкоголя во всех видах суррогатов [2, 21]. Поэтому из расчетов, включавших оценку количества потребляемого алкоголя, потребители суррогатов были исключены. Характеристика потребления алкоголя в исследованной выборке представлена в *табл. 1*.

ДНК выделяли сорбентным методом с помощью колонок QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN) согласно инструкции производителя.

Определение генотипов по полиморфизмам *ADH1B\*Arg48His* (rs1229984) и *ALDH2\*Glu504Lys*

Таблица 1. Потребление алкоголя в группе русских мужчин

Потребление алкоголя	Число индивидов
Всего генотипировано	642 (100%)
В год, предшествовавший опросу, алкоголь не потребляли	83 (12.9%)
- из них потребляли ранее	80 (12.5%)
- никогда не потребляли	3 (0.5%)
В год, предшествовавший опросу, потребляли алкоголь еженедельно	320 (49.8%)
- в том числе ежедневно	47 (7.3%)
В год, предшествовавший опросу, имели запои	48 (7.5%)
В год, предшествовавший опросу, потребляли суррогаты*	30 (4.7%)

\*Под суррогатами понимают непредназначенные для питья жидкости, содержащие алкоголь (одеколон, аптечные спиртосодержащие настойки, технические спиртосодержащие жидкости и др.).

(rs671) проводили одновременно с применением дуплексной четырехпраймерной ПЦР [22].

Для получения описательных статистик и при проведении множественного регрессионного анализа использовался пакет программ STATISTICA 6.0. Межгрупповые различия по количественным признакам оценивались с помощью непараметрического теста Манна-Уитни. При оценке отношения шансов (OR) и значимости отличий частот по точному тесту Фишера использовали свободно распространяемый пакет программ WinPepi: [www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html](http://www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html) [23]. При наличии нулей в таблице сопряженности 2 × 2 для оценки OR программа к каждой ячейке добавляет 1/2.

Различия в потреблении алкоголя носителями разных генотипов ( $D$ ) и вклад факторов, снижающих потребление алкоголя, в общее снижение потребления в группе ( $I$ ), оценивали с использованием формулы:

$$D = \frac{\bar{x}_0 - \bar{x}_1}{x_0}$$

$$I = \frac{\bar{x}_0 n_1 - \bar{x}_1 n_1}{x_0 n_0 + x_1 n_1} = \frac{(\bar{x}_0 - \bar{x}_1) n_1}{(\bar{x}_0 + x_1 \frac{n_1}{n_0}) n_0} \approx \frac{(\bar{x}_0 - \bar{x}_1) n_1}{x_0 n_0}$$

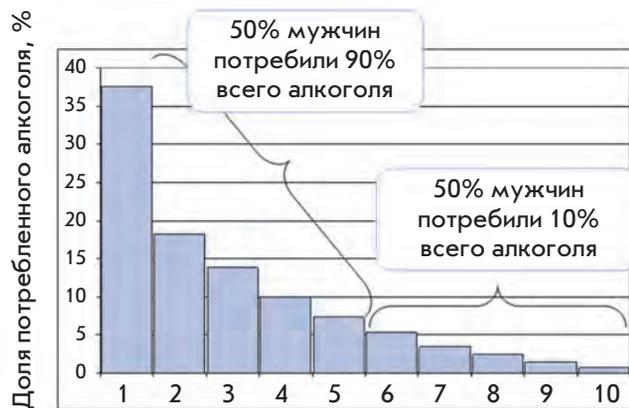


Рис. 1. Распределение потребляемого алкоголя в исследуемой выборке между группами мужчин (децилями), ранжированными по количеству выпитого за год алкоголя. Непьющие алкоголь и потребители суррогатов исключены

где  $D$  – относительный риск для носителей генотипа Arg/Arg,  $\bar{x}_i$  – средний уровень потребления алкоголя для  $i$ -го генотипа;  $n_i$  – численность носителей  $i$ -го генотипа,  $I$  – вклад фактора в снижение общего уровня потребления в группе.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среднее потребление алкоголя в пересчете на этиловый спирт составило в обследованной группе  $6979 \pm 364$  г на человека в год (без учета потребителей суррогатов). Это соответствует примерно 34 полулитровым бутылкам водки (с вариациями от 0 до 348 бутылок у отдельных индивидов). Указанное среднее количество потребляемого алкоголя в пересчете на этанол в 2 раза ниже экспертной оценки среднего количества алкоголя, потребляемого индивидом в России [24]. Два фактора могут вносить вклад в такое расхождение. Во-первых, в изученной группе относительно невелика доля лиц молодого возраста, наиболее активно потребляющих алкоголь. Во-вторых, расхождение в оценке количества алкоголя, потребленного респондентами за определенный период (месяц, предшествовавший опросу), полученной при опросах, с количеством, фиксируемым ежедневно на протяжении того же периода, отмечено в ряде исследований [25]. У россиян оценка по опросам оказывается заниженной примерно в 2 раза [26].

При этом, согласно оценке, полученной по результатам опроса, в данной группе 14% сильно пьющих мужчин потребляют половину алкоголя, выпитого за год всеми индивидами. То есть у этих 14% средний

уровень потребления алкоголя составляет около 143 бутылок водки в год на человека, тогда как у остальных 86% – в среднем около 23. Распределение количества алкоголя (в процентах от количества, потребленного всей группой) в подгруппах мужчин, ранжированных от максимального к минимальному уровню потребления, представлено на *рис. 1*.

Определены генотипы каждого индивида по полиморфизмам *ADH1B\*Arg48His* и *ALDH2\*Glu504Lys*. Частота гетерозиготных носителей аллеля *ADH1B\*48His* составила 10.6%, гомозиготные носители этого аллеля не были выявлены (*табл. 2*). Частота аллеля *ADH1B\*48His* в исследованной группе составила 5.2%, что соответствует частоте в ранее изученных группах русских [20]. Распределение частот генотипов соответствует равновесному распределению Харди–Вайнберга.

Так как в изученной группе всего лишь два индивида несли аллель *ALDH2\*504Lys*, что соответствует частоте 0.16%, этот аллель из дальнейшего анализа был исключен.

Нами оценено влияние аллеля *ADH1B\*48His* на количество потребляемого алкоголя в изученной группе. Лица, употреблявшие суррогаты, были ис-

ключены, так как невозможно оценить количество потребляемого ими алкоголя.

Ассоциацию аллеля *ADH1B\*48His* с количеством потребляемого алкоголя анализировали с использованием двух оценок: частоты аллеля в группах с различным уровнем потребления алкоголя и сравнения количества потребляемого алкоголя у индивидов с различными генотипами в разных возрастных группах.

Для оценки частоты аллеля *ADH1B\*48His* в группах с различным уровнем и стилем потребления алкоголя всю исследуемую выборку разделили на четыре части. В одну подгруппу вошли потребители суррогатов (30 человек), в другую – индивиды, не потреблявшие алкоголь в течение 1 года или более («абстиненты», 83 человека). Оставшихся разделили пополам – на подгруппу с более высоким уровнем потребления алкоголя (264 человека) и подгруппу с низким уровнем потребления (265 человек). Характеристики подгрупп представлены в *табл. 3*.

Частота носителей аллеля *ADH1B\*48His* в «менее пьющей» части выборки составила 13.4%, в «более пьющей» – 8.7%. Эти различия соответствуют предположению о протективной роли аллеля *ADH1B\*48His*

**Таблица 2.** Частоты генотипов и аллелей по полиморфизму *ADH1B\*Arg48His* в выборке 642 русских мужчин

Частота генотипов (число индивидов)			Частота аллелей (SD)		c <sup>2</sup> (p)
<i>Arg/Arg</i>	<i>Arg/His</i>	<i>His/His</i>	G	A	
0.894 (574)	0.106 (68)	0	0.947 ±0.008	0.053 ±0.008	2.01 (0.157)

**Таблица 3.** Характеристики групп с различным уровнем и стилем потребления алкоголя

Группа	Число индивидов	Среднее количество потребляемого алкоголя, г этанола/год	Доля носителей <i>ADH1B*48His</i>	Доля лиц с высшим образованием
			% (число индивидов)	
Высокий уровень потребления алкоголя	264	13517	8.7 (23)	22.7 (60)
Низкий уровень потребления алкоголя	265	2162	14.0 (37)	33.6 (89)
Не потребляли в течение года до опроса	83	0	8.4 (7)	9.6 (8)
Потребители суррогатов	30	Не опр.	3.3 (1)	3.3 (1)
<b>ВСЕГО</b>	<b>642</b>	<b>–</b>	<b>10.6 (68)</b>	<b>24.6 (158)</b>
Имели запои в предшествующий год	48	15984	0	18.8 (9)
Не имели запоев в предшествующий год	594	7278	11.4 (68)	25.1 (149)
<b>ВСЕГО</b>	<b>642</b>	<b>–</b>		

в отношении потребления больших количеств алкоголя, однако не достигают статистически значимого уровня ( $P = 0.074$  по двустороннему тесту Фишера).

В подгруппе индивидов, указавших, что они не потребляли алкоголь за последний год, частота носителей аллеля *ADH1B\*48His* составила 8.4%. Так как все, кроме трех человек из этой группы, сказали, что потребляли алкоголь ранее, можно полагать, что прекращение потребления, по крайней мере у части группы, связано с ухудшением здоровья. В частности, этому предположению соответствует более высокая частота выявления антител к *Treponema pallidum* в этой группе. Они выявлены у 4.8% членов этой группы (4 из 83) против 1.1% (3 из 264 в группе с более низким потреблением алкоголя) и 1.9% (5 из 265 в группе с более высоким уровнем потребления алкоголя). Представляет интерес более детальный анализ причин прекращения потребления алкоголя.

Среди потребителей суррогатов выявлен только один носитель аллеля *ADH1B\*48His* (3.3%).

Исследованные группы различались по уровню образования (табл. 3). Наиболее высока была доля лиц с высшим образованием (33.6%) в группе с низким уровнем потребления алкоголя. В группе с высоким потреблением алкоголя 22.7% мужчин имеют высшее образование. Различия статистически значимы ( $OR = 1.72$ ,  $P = 0.007$  по двустороннему тесту Фишера). Наличие высшего образования делает менее вероятным попадание индивида в «более пьющую» половину группы.

Среди индивидов, год или более воздерживавшихся от приема алкоголя, доля лиц с высшим образованием составила 9.6%, что ниже, чем в обеих рассмотренных выше подгруппах, и это различие статистически значимо ( $P < 0.02$ ). Учитывая меньшую вероятность того, что мужчины с высшим образованием потребляют большие количества алкоголя, можно предположить, что одной из причин низкой доли лиц с высшим образованием среди прекративших потребление алкоголя может быть его чрезмерное потребление в прошлом. Этому предположению соответствует и более низкая частота аллеля *ADH1B\*48His* в этой группе (8.4%), практически совпадающая с частотой в подгруппе с высоким потреблением алкоголя (8.7%).

Среди потребителей суррогатов только один человек из 30 (3.3%) имеет высшее образование.

Среднегодовой уровень потребляемого алкоголя определен нами в различных возрастных группах у носителей различных генотипов. Носители аллеля *ADH1B\*48His* (генотип *ADH1B\*48Arg/His*) в среднем потребляют на 1749 г (21.8%) меньше этанола в год, чем индивиды, у которых нет этого аллеля (генотип *ADH1B\*48Arg/Arg*). При этом по количеству потре-

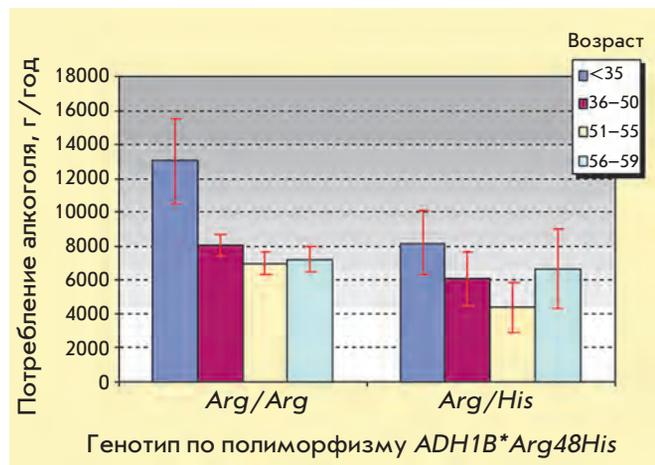


Рис. 2. Среднегодовое потребление алкоголя мужчинами разных возрастных групп, носителей разных генотипов по полиморфизму *ADH1B\*Arg48His* (в соответствии с данными табл. 4).

бляемого алкоголя различия между носителями разных генотипов имеются во всех возрастных группах, однако они не достигают статистически значимого уровня (рис. 2). Причиной статистически незначимых различий может быть как случайность эффекта, так и недостаточный размер выборки. Аналогичный эффект – сниженное количество потребляемого алкоголя у носителей аллеля *ADH1B\*48His* – выявлен и в других популяциях при анализе групп большей численности (у японцев [10] и в европеоидных группах [17, 18]). Можно предполагать, что при увеличении размера выборки статистическая значимость различий будет достигнута и в популяции русских. Уровень снижения количества алкоголя, потребляемого русскими носителями аллеля *ADH1B\*48His*, определенный в нашей работе, близок к данным для других популяций. Так, у белых американцев, носителей аллеля *ADH1B\*48His*, количество потребляемого алкоголя снижено на 18% [17]. У белых австралийцев эффект варьировал от примерно 20 до 50% в зависимости от количества потребляемого алкоголя (возрастал при более высоких количествах алкоголя) [18]. Снижение количества потребляемого алкоголя у японских носителей аллеля *ADH1B\*48His* зависело от того, на фоне какого генотипа по *ALDH2\*Glu504Lys* этот аллель был представлен. На фоне генотипа *504Glu/Glu* (нормальная детоксикация ацетальдегида) протективный эффект выражался в снижении потребления алкоголя на 7.1%, а на фоне генотипа *504Glu/Lys* (детоксикация замедлена) – на 48.1%, в среднем обеспечивая снижение уровня потребления алкоголя на 33.2% [17].

Таблица 4. Результаты регрессионного анализа потребления алкоголя в зависимости от генотипа по гену *ADH1B* и уровня образования

Коэффициенты линейной регрессии	Beta*	SE	B	SE	p
Свободный член			12864	1260	0.0000
Генотип <i>ADH1B</i> ( <i>Arg/His</i> против <i>Arg/Arg</i> )	-0.073	0.043	-2113	1255	0.0929
Образование (высшее в сравнении со средним и ниже)	-0.047	0.043	-971	884	0.2722

Примечание. Абстиненты и потребители суррогатов исключены.

\*Стандартизированный угол наклона регрессии (в единицах стандартного отклонения).

Таблица 5. Сравнение среднегодового потребления алкоголя у индивидов с различными генотипами и уровнем образования

Потребление этанола, г/год		Снижение потребления алкоголя индивидом, <i>D</i>	Вклад в снижение потребления алкоголя во всей выборке, <i>I</i> *
Генотип по полиморфизму <i>ADH1B*Arg48His</i>			
<i>Arg/Arg</i> (469 человек)	<i>Arg/His</i> (60 человек)	Генотип <i>Arg/His</i> по отношению к <i>Arg/Arg</i>	Для генотипа <i>Arg/His</i>
8041	6292	21.8%	2.5%
Уровень образования			
Среднее и ниже (380 человек)	Высшее (149 человек)	Высшее образование по отношению к более низкому уровню образования	Для высшего образования
8071	7259	10.1%	2.8%

\*Примечание. Абстиненты и потребители суррогатов исключены.

Интересно сравнить «защитные эффекты» носительства аллеля *ADH1B\*48His* и высшего образования. Оценка протективного эффекта на основе регрессионного анализа показывает, что вклад аллеля *ADH1B\*48His* в снижение потребления алкоголя индивидом в 1.6 раза выше, чем описанное ранее влияние высшего образования (отношение стандартизированных регрессионных коэффициентов Beta, табл. 4).

Среди потреблявших алкоголь (потребители суррогатов исключены) в год, предшествовавший опросу, мужчины с высшим образованием выпили в среднем на 813 г (10.1%) меньше алкоголя (в пересчете на этанол), чем лица без высшего образования. Тогда как «защитное действие» аллеля *ADH1B\*48His* проявляется в снижении количества потребляемого индивидом алкоголя в среднем на 1749 г (21.8%) этанола в год (табл. 5). На популяционном уровне влияние обоих факторов на снижение количества алкоголя,

потребляемого русскими мужчинами, соизмеримы по величине. Вклад аллеля *ADH1B\*48His* в снижение потребления алкоголя во всей выборке составил 2.5%, а высшего образования – 2.8% (табл. 5). Однако с учетом того, что в изученной выборке эффекты не достигают статистически значимого уровня, необходимо подтвердить предварительные оценки на выборках большего размера.

Влияние генотипа на характер потребления алкоголя оценивали, сравнивая доли индивидов, имеющих запои, и индивидов, потребляющих суррогаты, среди носителей генотипов *ADH1B\*48Arg/Arg* и *ADH1B\*48Arg/His* (рис. 3). Ни один из 68 носителей генотипа *Arg/His* из группы русских мужчин не имел запоев в год, предшествующий опросу, и лишь один (1.4%) потреблял суррогаты. Среди 574 носителей генотипа *Arg/Arg* доля таких мужчин составила 8.4% (48 человек, различия между носителями разных генотипов статистически значи-

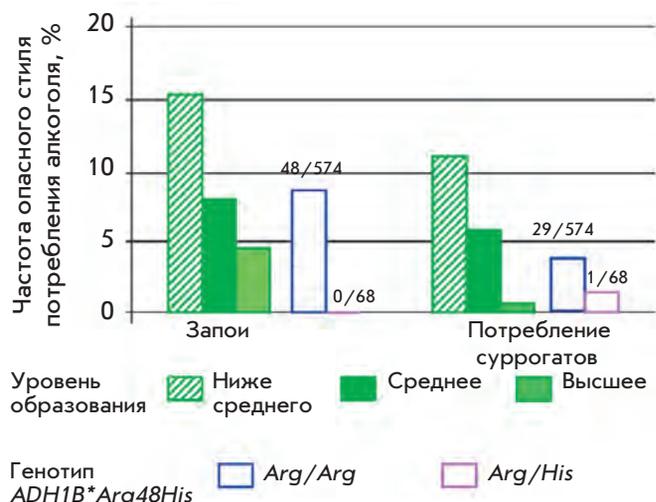


Рис. 3. Частота опасных стилей потребления алкоголя в зависимости от уровня образования и генотипа по полиморфному локусу *ADH1B\*Arg48His*

мы по точному критерию Фишера,  $OR = 12.62$ , 95%  $CI = 1.57 - \infty$ ,  $P = 0.006$ ) и 5.1% (29 человек, различия не достигают уровня статистической значимости,  $OR = 3.57$ , 95%  $CI = 0.57 - 147.75$ ,  $P = 0.355$ ). Таким образом, в группе русских мужчин носители аллеля *ADH1B\*48His* защищены от запоев. Влияние аллеля *ADH1B\*48His* на наличие запоев и потребление суррогатов изучено впервые в мире. Для уточнения оценки влияния этого аллеля на риск запоев и потребление суррогатов необходимо использовать выборки большего размера.

Ранее при исследовании группы российских мужчин разной национальности, включавшей и изучаемую выборку, было показано, что среди мужчин

с высшим образованием меньше доля лиц с опасными стилями потребления алкоголя [2, 21, 27]. В группе русских мужчин частота запоев у лиц с высшим образованием составила 5.8%, а со средним и начальным образованием – 8.1%. Более детальный анализ, проведенный на группе большего размера (927 человек, включая как изученную группу, так и мужчин, информация о генотипах которых отсутствует), показывает, что чем выше уровень образования, тем ниже частота запоев, и эти различия статистически значимы (табл. 6). Уровень образования влияет и на потребление суррогатов. Среди лиц без высшего образования доля признавших, что потребляет суррогаты (6.0%), выше, чем в группе с высшим образованием (0.6%) ( $OR = 10.0$ ,  $P = 0.004$ ) (рис. 3).

Сравнение «протективного эффекта» в отношении запоев аллеля *ADH1B\*48His* и высшего образования показывает, что «генетическая защита» более действенна на уровне индивида, но суммарно на уровне группы эффект обоих факторов примерно одинаков (табл. 4 и 5).

Нами показано, что носительство аллеля *ADH1B\*48His* ассоциировано с пониженным риском возникновения запоев у русских мужчин и снижением количества потребляемого индивидом алкоголя (в пересчете на этанол) на 1749 г (2186 мл) этанола в год. Этот эффект в 2–3 раза ниже эффекта ограничения продажи алкоголя во второй половине 1980-х годов, который привел к снижению потребления алкоголя индивидом на 4–6 л этанола в год [28, 29]. Меры по ограничению продажи алкоголя и ценовой политике затрагивают все население. Выявленный протективный эффект аллеля *ADH1B\*48His* затрагивает лишь немногим более 10% русского населения. Однако вклад этого аллеля в общее снижение уровня потребления алкоголя может быть более значительным в этнических группах, где частота этого аллеля

Таблица 6. Сравнение частот встречаемости запоев в год, предшествующий опросу, у потребителей алкоголя с разным уровнем образования

Запой в предшествующий год	Уровень образования (N, %)			Всего
	Неполное среднее	Среднее и среднее специальное	Высшее	
Да	5 12.20	62 9.31	9 4.09	76 8.20
Нет	36 87.80	604 90.69	211 95.91	851 91.80
Всего	41 100.00	666 100.00	220 100.00	927 100.00

Примечание. Сравнение распределений по критерию Пирсона  $\chi^2 = 6.894$ ,  $p = 0.032$ .

ля выше, чем у русских. Не исключено, что степень влияния аллеля *ADH1B\*48His* на снижение уровня потребления алкоголя может несколько изменяться в зависимости от генетического фона, отличающего разные этнические группы Российской Федерации. Поэтому представляет интерес изучение влияния аллеля *ADH1B\*48His* на потребление алкоголя у представителей других этнических групп России. ●

Авторы благодарят  
проф. Д.А. Леона (Лондонская школа гигиены  
и тропической медицины) за предоставленные  
материалы и ценные замечания, высказанные  
при подготовке статьи.

Работа поддержана РФФИ (грант № 12-06-00307)  
(С.А.Б.) и Программой «Фундаментальные науки  
медицине» Президиума РАН (Н.К.Я.).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Немцов А.В. Алкогольная смертность в России, 1980–90-е годы. М.: NALEX, 2001. 60 с.
2. Андреев Е.М., Кирьянов Н.А., Леон Д., Макки М., Томкин С., Школьников В.М. // Наркология. 2007. № 8. С. 38–52.
3. Leon D.A., Shkolnikov V.M., McKee M. // *Addiction*. 2009. V. 104. № 10. P. 1630–1636.
4. Zaridze D., Brennan P., Boreham J., Boroda A., Karpov R., Lazarev A., Konobeevskaya I., Igitov V., Terechova T., Boffetta P., Peto R. // *Lancet*. 2009. V. 373. P. 2201–2214.
5. Островский Ю.М., Садовник М.Н. Пути метаболизма этанола и их роль в развитии алкоголизма. Теоретические основы поиска средств для лечения алкоголизма. Итоги науки и техники. Сер. Токсикология. М.: ВИНТИ, 1984. Т. 13. С. 93–150.
6. Haley T.J., Berndt W.O. *Handbook of Toxicology*. USA. Washington: Hemisphere Publishing Corporation, 1987. 365 p.
7. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. М.: Медицина, 1994. 255 с.
8. Edenberg H.J. // *Progr. Nucl. Acid Res. Mol. Biol.* 2000. V. 64. P. 295–341.
9. Jornvall H., Hempel J., Vallee B.L., Bosron W.F., Li T.K. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1984. V. 81. P. 3024–3028.
10. Matsuo K., Wakai K., Hirose K., Ito H., Saito T., Tajima K. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.* 2006. V. 15. № 5. P. 1009–1013.
11. Goedde H.W., Agarwal D.P. // *Alcohol Alcohol. Suppl.* 1987. V. 1. P. 47–54.
12. Hsu L.C., Bendel R.E., Yoshida A. // *Genomics*. 1988. V. 2. P. 57–65.
13. Crabb D.W., Edenberg H.J., Bosron W.F., Li T.K. // *J. Clin. Invest.* 1989. V. 83. P. 314–316.
14. Gelernter J., Kranzler H.R. // *Hum. Genet.* 2009. V. 126. P. 91–99.
15. Wall T.L., Horn S.M., Johnson M.L., Smith T.L., Carr L.G. // *J. Stud. Alcohol*. 2000. V. 61. P. 13–17.
16. Kim D.J., Choi I.G., Park B.L., Lee B.C., Ham B.J., Yoon S., Bae J.S., Cheong H.S., Shin H.D. // *Hum. Mol. Genet.* 2008. V. 17. P. 854–858.
17. Sherva R., Rice J.P., Neuman R.J., Rochberg N., Saccone N.L., Bierut L.J. // *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2009. V. 33. № 5. P. 848–857.
18. Macgregor S., Lind P.A., Bucholz K.K., Hansell N.K., Madden P.A., Richter M.M., Montgomery G.W., Martin N.G., Heath A.C., Whitfield J.B. // *Hum. Mol. Genet.* 2009. V. 18. P. 580–593.
19. Li H., Borinskaya S., Yoshimura K., Kal'ina N., Marusin A., Stepanov V.A., Qin Z., Khaliq S., Lee M.Y., Yang Y., et al. // *Ann. Hum. Genet.* 2009. V. 73. P. 335–345.
20. Borinskaya S., Kal'ina N., Marusin A., Faskhutdinova G., Morozova I., Kutuev I., Koshechkin V., Khusnutdinova E., Stepanov V., Puzyrev V., Yankovsky N., Rogaev E. // *Am. J. Hum. Genet.* 2009. V. 84. № 1. P. 89–92.
21. Leon D.A., Saburova L., Tomkins S., Andreev E., Kiryanov N., McKee M., Shkolnikov V.M. // *Lancet*. 2007. V. 369. № 9578. P. 2001–2009.
22. Tamakoshi A., Hamajima N., Kawase H., Wakai K., Katsuda N., Saito T., Ito H., Hirose K., Takezaki T., Tajima K. // *Alcohol Alcohol*. 2003. V. 38. № 5. P. 407–410.
23. Abramson J.H. // *Epidemiol. Persp. Innov.* 2004. V. 1. P. 6.
24. Информация ВОЗ [http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/global\\_alcohol\\_report/profiles/rus.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/profiles/rus.pdf)
25. Midanik L. // *British J. Addict.* 1988. V. 83. P. 1019–1039.
26. Nemtsov A. // *Addiction*. 2004. V. 99. № 3. P. 386–387.
27. Tomkins S., Saburova L., Kiryanov N., Andreev E., McKee M., Shkolnikov V., Leon D.A. // *Addiction*. 2007. V. 102. P. 544–553.
28. Авербах Л.К., Шамота А.З. // *Вопросы наркологии*. 1992. № 2. С. 32–37.
29. Немцов А.В. // *Социальная и клиническая психиатрия*. 1992. Т. 2. № 4. С. 46–53.